

Année 1923

THÈSE

N^o

379

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MARIE JAVOUHEY

Née le 30 Janvier 1890 à Chalon-sur-Saône (Saône-et-Loire)

L'Action de l'Adrénaline dans les dyspnées

Président de Thèse : M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1923

158

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

379

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MARIE JAVOUHEY

Née le 30 janvier 1890 à Chalon-sur-Saône (Saône-et-Loire)

L'Action de l'Adrénaline dans les dyspnées

Président de Thèse : M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale
Physiologie
Physique médicale
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique
Hygiène
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de
 d'encéphale

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile.....

Clinique thérapeutique

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale.....

Clinique propédeutique

MM.
 NICOLAS.
 CUNéo.
 RICHET.
 André BROCA.
 DESGREZ.
 BEZANÇON.
 BRUMPT.
 Marcel LABBÉ.
 N...
 LECENE.
 LETULLE.
 PRENANT.
 RICHAUD.
 CARNOT.
 Léon BERNARD.
 BALTHAZARD.
 MENÉTRIÉR.
 ROGER.
 ACHARD.
 WIDAL.
 GILBERT.
 CHAUFFARD.
 MARFAN.
 NOBECOURT.

CLAUDE.
 JEANSELME.
 P. MARIE.
 TEISSIER.
 DELBET.
 LEJARS.
 HARTMANN.
 GOSSET.
 DE LAPERSONNE.
 LEGUEU.
 BRINDEAU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 FAURE.
 Auguste BROCA.
 VAQUEZ.
 SEBILÉAU.
 DUVAL.
 SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 ABRAMI.
 ALGLAVE.
 BASSET.
 BAUDOUIN.
 BLANCHETIÈRE
 BRANCA.
 CAMUS.
 CHAMPY.
 CHEVASSU.
 CHIRAY.
 CLERC.
 DEBRÉ.

DESMAREST.
 DUVOIR.
 FIESSINGER.
 GARNIER.
 GOUGEROT.
 GRÉGOIRE.
 GUENIOT.
 GUILLAIN.
 HEITZ-BOYER.
 JOYEUX.
 LABBÉ (H.).
 LAIGNEU-LAVASTINE.
 LANGLOIS.

LARDENNOIS.
 LE LORIER.
 LEMIERRE.
 LEQUEUX.
 JEREBoullet.
 LERI.
 LÉVY-SOLAL.
 MATHIEU.
 METZGER.
 MOCQUOT.
 MULON.
 OKINCZYC.
 PHILIBERT.

RATHERY.
 BETTERER.
 RIBIERRE.
 ROUSSY.
 ROUVIÈRE.
 SCHWARTZ.
 STROHL.
 TANON.
 TERRIEN.
 TIFENEAU.
 VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,



A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

A LA MEMOIRE DE MA TANTE GRANDMOTTET

*Qui a compris et encouragé ma vocation
médicale.*

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MON PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON,
Membre de l'Académie de Médecine.

Faible témoignage de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MM. le Professeur A. CHAUFFARD (1916-17);

le Doct^r BOUSQUET, de Clermont-Ferrand (1919);

le Doct^r BILLARD, de Clermont-Ferrand (1919);

le Professeur H. ROGER (1919-1920);

le Doct^r LESNÉ (1921-1922);

le Professeur BEZANÇON (1920-21) (1923);

le Professeur agrégé I. DE JONG; ..

Les Docteurs HUBER, MIÉGEVILLE, M.-P. WEIL,
BRAUN, JACQUELIN.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREFACE

C'est à notre Maître, M. le Professeur Bezançon, que nous devons l'idée de ce travail, pour la réalisation duquel il nous a offert le vaste champ d'observation qu'est son beau Service de Boucicaut. Nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance pour l'accueil affectueux que nous avons trouvé dans son service, comme pour la bonté qu'il nous a témoignée si souvent depuis de longues années. Et nous l'assurons ici de notre entier attachement.

..Nous adressons aussi tous nos remerciements à ceux qui ont facilité notre tâche, soit en nous adressant aimablement les malades que nous avions à étudier, comme l'ont fait plusieurs fois MM. Braun et Jacqueline, soit en nous fournissant des documents bibliographiques, comme ceux que nous avons trouvés chez M. de Jong, où nous nous proposons de puiser encore de nombreux trésors, si les circonstances ne nous avaient forcée à clore ce travail avant son temps. Nous remercions encore M. Mathieu-Pierre Weil pour l'observation personnelle si intéressante qu'il a bien voulu nous communiquer. Et nous n'oublierons pas non plus

les internes du service, MM. Azoulay et Etienne Bernard, avec qui nous avons pu acquérir encore quelques unes des connaissances cliniques dont nous allons avoir tant besoin désormais.

PREMIERE PARTIE

LES FAITS

La première application de la médication adrénalinée à la dyspnée date de 1903. C'est à deux médecins de New-York que revient l'honneur de cette heureuse tentative. Le D^r Kaplan et Mme Bullowa connaissant les échecs habituels dans l'asthme des antispasmodiques ordinaires, veulent, pour lutter contre l'hypotension vasculaire qu'ils croient être la cause des accidents, essayer l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline. Et à de nombreux malades hospitalisés au Montefiore Home for chronic Invalids, ils injectent sous la peau de 3 à 6 gouttes de solution de chlorhydrate d'adrénaline au millième. A cette faible dose, les auteurs ont la satisfaction de voir l'accès céder rapidement. Mais ils se font une règle de ne pas la dépasser, ayant vu les doses plus élevées causer une récédive rapide de la crise. L'administration d'adrénaline par voie buccale, de même que les pulvérisations pharyngées, ne donnent à ces auteurs que des résultats négatifs. [67]

— En 1911, à Vienne, Hofbauer fait avorter avec une seule injection d'adrénaline les crises dyspnéiques

d'une femme de 33 ans, asthmatique depuis l'âge de 21 ans. Mais l'accès se reproduit après quelques heures, si bien que la malade aurait reçu en l'espace de six semaines 80 injections d'adrénaline ! D'où l'auteur conclut, non sans raison, à l'action curative passagère de l'adrénaline dans l'asthme.

Türkel a vers cette époque trois cas d'asthme typique remontant à plusieurs années, guéris depuis plus d'un an par une seule injection d'adrénaline. Malheureusement, nous n'avons pu savoir à quelle dose la médication était employée par ces deux auteurs. [116]

— La même année, Segel, de Vienne, publie des succès plus brillants encore, obtenus chez plusieurs asthmatiques par l'inhalation d'oxygène adrénaliné. Il introduit dans un récipient à 0 1 cmc. de solution d'adrénaline au millième, et fait respirer le mélange au malade. Une femme de 51 ans, asthmatique depuis son enfance, est, dit-il, notablement soulagée après deux séances. Puis, les crises disparaissent complètement pendant les deux mois que se poursuit l'observation. Une jeune fille de 16 ans, atteinte d'asthme depuis l'âge de 5 ans, aurait été soulagée dès le premier essai, et guérie au bout de 24 séances d'inhalation. [116]

Il serait fort intéressant de reprendre ces essais de traitement préventif, en exerçant sur les malades une surveillance très prolongée après la fin du traitement ; ceci pour éviter de grossières erreurs de statistiques, dues à la coïncidence d'une sédation plus ou moins prolongée de la maladie, sédation peut-être spontanée.

Nous savons par expérience combien l'amélioration des malades d'hôpital est parfois rapide par le seul effet du repos et du changement de milieu ; et nous avons vu chez plusieurs des nôtres les accès disparaître dès leur hospitalisation, alors qu'ils se plaignaient en arrivant de la fréquence insupportable de leurs crises.

— En 1911 également, le Dr Pick, de Charlottenbourg, fait inhaler avec succès à ses malades l'adrénaline pulvérisée, à l'aide d'un masque spécial. Une malade de 38 ans qui depuis quatre mois avait à chaque nuit une ou plusieurs crises, voit la cessation des accidents la troisième nuit après le début de la cure. Elle n'a que deux crises dans les deux semaines suivantes, puis la guérison complète survient. Nous nous faisons, au sujet de cette malade, la même réflexion que pour la malade de Segel : la méthode demanderait à être vérifiée sur des sujets laissés à leur vie et à leurs occupations antérieures, et suivis longtemps après la guérison. [116]

Pick signale un cas intéressant : celui d'un vieillard de 68 ans, *asthmatique depuis un an seulement* (?). Le deuxième jour après l'application de son traitement, l'auteur constate la cessation des crises avec la persistance seule des phénomènes bronchiques. Cette observation, rapportée comme celle d'un cas d'asthme vrai, est à nos yeux, sans aucun doute, étant donné l'âge de début des crises et l'importance des signes physiques, un cas de crise asthmatique chez un cardio-rénal ou

un emphysémateux. On verra plus tard l'intérêt de cette remarque.

— Matthews, en 1910, aurait obtenu dans 13 cas un soulagement immédiat de ses malades, et sans phénomènes fâcheux, par des pulvérisations intranasales d'adrénaline.

— En 1912, Ephraïm emploie l'adrénaline en pulvérisations endo-bronchites, dans des cas d'asthme. La méthode se montre efficace, tandis que celle des inhalations faite selon le procédé de Segel et Pick lui a donné des résultats moins décisifs. [116]

Nous avons voulu rapporter avec quelques détails les premiers essais de thérapeutique antiasthmatique par l'adrénaline, afin de pouvoir comparer les techniques et les résultats des initiateurs aux résultats obtenus par les diverses méthodes actuelles.

En 1910, la nouvelle médication de l'asthme est introduite en France par Léopold Lévi. Son action merveilleuse et presque constante fait qu'elle est bientôt universellement adoptée, non seulement par les médecins, mais par les malades, pour qui le nouveau remède est un véritable sauveur.

Nous allons voir maintenant, non plus à travers les récits des premiers témoins, mais par nos propres yeux, opérer cet habile magicien qu'est la méthylaminoéthanolpyrocatechine, dite adrénaline. Et après avoir assisté en simple spectateur à son merveilleux tour de passe-passe, nous tâcherons plus tard, en

curieux, d'arriver à « voir les fils », et à en comprendre le mécanisme.

I. — L'ADRENALINE DANS L'ATTAQUE D'ASTHME VRAI.

Nous ne referons pas ici le tableau de la crise d'asthme, dont plusieurs descriptions célèbres ont été données dans les ouvrages classiques. Et nous renverrons le lecteur à l'une des plus belles, celle de Parrot. (Dictionnaire Dechambre), que MM. F. Bezançon et I. de Jong ont reproduite en tête de leur étude clinique de l'asthme, dans le bel article qu'ils ont écrit pour le Nouveau Traité de Médecine (Coll. Roger, Vidal et Teissier), dont ils ont eu la bonté de me communiquer le texte, auquel je me référerai souvent au cours de ce travail.

Mais je veux seulement rappeler au lecteur le souvenir de ce malade pâle, angoissé, désespérément cramponné à son lit, parfois couvert de sueur. L'inspiration est bruyante, souvent sifflante, mais l'expiration est plus pénible encore. L'air ne peut sortir que grâce aux efforts combinés de tous les muscles thoraciques, et avec une lenteur tellement exagérée que le nombre des respirations en est considérablement réduit. Le regard est fixe, inquiet ; le malade asphyxie. A ce moment, faites à ce malheureux une injection de chlorhydrate d'adrénaline : vous allez en quelques minutes opérer un prodige. Le visage reprendra son expression de calme ; les muscles et

les membres se détendront, la respiration retrouvera son rythme normal, et le malade, rassuré et calmé, souvent, s'endormira. Bien mieux. Si vous avez pris soin d'ausculter votre malade au cours de sa crise, vous aurez constaté de nombreux râles bronchiques. Il pourra se faire qu'après l'injection, là encore, comme par miracle, tout ait disparu (1).

En vérité, nous avons présenté ici un cas type. Il y a, il faut l'avouer, des variantes dans l'action de l'adrénaline sur l'asthme. A quelque moment que l'on intervienne au cours d'une crise, le succès de l'adrénaline est habituel. Pourtant, il semble bien que ce succès soit plus complet, plus rapide, lorsqu'on applique la médication dès le début de la crise.

Quant à la rapidité d'action, elle varie un peu d'une crise à l'autre, sinon d'un sujet à l'autre. L'effet se fait quelquefois attendre un quart d'heure ; dans la plupart des cas, il est immédiat. Un des malades du ^{Dr} Bezançon, avocat à la Cour, est surpris fréquemment par une crise au Palais : une injection fait disparaître les accidents avant que le malade ait dû interrompre ses occupations professionnelles. Il arrive au même sujet qu'une crise le saisisse comme il entre dans sa maison : une piqûre au bas de l'escalier, et il monte sans effort ses quatre étages.

Variable également est la durée de l'action. Le calme procuré par l'adrénaline est quelquefois indéfini ; cer-

(1) Je fais allusion ici à une observation communiquée oralement par M. de Jong, et dont nous aurons à reparler dans un autre chapitre.

tains malades n'ont pas revu le retour des crises avant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Dans un grand nombre de cas, *l'accès est jugulé, mais la médication n'empêche pas le retour des crises*. Le malade passe alors une journée calme pour être éveillé dans la nuit suivante par un nouvel accès. Bien souvent aussi, il faut le dire, le bénéfice acquis n'est que de peu de durée, et il faut renouveler l'injection au bout de 2 ou 3 heures. C'est l'opinion que nous avons entendu émettre à l'un de ceux qui ont la plus grande pratique de l'asthme, au Prof^r Bezançon.

Mais voici de quoi assombrir encore le tableau, qui semblait sans nuage, de l'asthme jugulé par l'adrénaline : à côté de l'asthmatique que l'injection d'adrénaline guérit, et qui s'endort, heureux et calmé, il y a l'asthmatique que l'adrénaline guérit de sa crise, lui aussi, il est vrai, comme le premier, mais à qui elle laisse, en échange de sa dyspnée, une impression pénible d'angoisse, des palpitations, un tremblement qui parfois l'épuise, des nausées, une soif plus ou moins intense. Hâtons-nous de le dire, ces accidents sont relativement rares; en tous cas, ils sont, chez la plupart des malades qui les éprouvent, si légers qu'ils les acceptent encore de bonne grâce, du moment qu'ils respirent. Et nous aurons l'occasion plus tard de voir qu'une posologie bien étudiée permet de les éviter presque complètement.

Nous n'étudierons pas autrement dans ce chapitre l'action de l'adrénaline, ne voulant donner ici qu'un aperçu du tableau clinique. Nous verrons plus tard en

détail son action pharmaco-dynamique; nous passerons en revue quelques-uns des travaux physiologiques qui peuvent éclairer le mécanisme de cette action. Et nous tâcherons alors, à la lueur des theories modernes et des recherches que leur connaissance nous a invitée à faire, de tirer des faits quelques interprétations théoriques et quelques déductions pratiques. Nous nous contenterons donc pour le moment de résumer ainsi l'exposé clinique que nous avons voulu faire du rôle de l'adrénaline dans l'asthme :

— L'adrénaline jugule généralement et rapidement l'accès d'asthme, surtout quand elle est administrée au début de cet accès.

— Sa rapidité d'action est variable; elle est en moyenne de quelques minutes à un quart d'heure.

— La durée de l'action est variable aussi : le soulagement peut être définitif, comme il peut être suivi d'une récurrence rapide.

— Certains sujets présentent à la suite de la médication adrénalinée des troubles parfois pénibles, mais le plus souvent légers et passagers.

Pour ce qui est de la posologie, des formes sous lesquelles on peut employer le médicament, de ses voies d'introduction, de ses contre-indications, nous renvoyons encore au chapitre sur l'étude pharmacologique du médicament. Nous nous exposerons, en traitant maintenant toutes ces questions que nous aurons à discuter par la suite, à tomber dans des redites inutiles.

L'ADRÉNALINE DANS L'ASTHME INFANTILE

« J'ai pu constater plusieurs fois l'action remarquable des injections sous-cutanées de sérum adrénaliné (1 goutte de solution au millième dans 5 cmc. de sérum artificiel à injecter en une ou deux fois par jour) », écrit M. Marfan en 1920 [89]. Et il cite à l'appui de ce fait le cas d'une fillette de huit mois qui venait d'être soulagée par ce traitement dans son service. L'amélioration paraît ne s'être fait sentir que plusieurs heures après l'injection, et la sédation n'a pas été complète. Notons que les signes physiques, même des râles muqueux, persistent au niveau d'une base, ce qui est fréquent dans les cas d'asthme infantile, ainsi que le fait remarquer l'auteur.

M. de Jong nous a cité deux bébés de 6 mois chez qui quelques gouttes d'adrénaline *prises par la bouche* avaient arrêté une crise d'asthme.

Delattre, de Lille, publie en 1923 [40] le cas d'un enfant de 5 mois, dont la mère était migraineuse, et qui, au cours d'un accès d'asthme typique avec râles sonores et muqueux, comme c'est la règle à cet âge, est soulagé en quelques instants par l'injection de 1/4 de milligramme d'adrénaline. En quelques heures, la guérison est complète. Or, on sait que la crise d'asthme chez le nourrisson se prolonge généralement de 24 à 48 heures et même davantage.

L'ADRÉNALINE DANS LES ÉQUIVALENTS DE L'ASTHME.

Trachéo-bronchite spasmodique. — Cette affection

curieuse, à crises paroxystiques, non de dyspnée, mais de toux quinteuse, crises souvent nocturnes survenant chez des sujets « névropathes », a été décrite en 1922 par MM. Bezançon et de Jong qui en rapportent plusieurs cas typiques, fort intéressants [16]. Depuis qu'ils ont écrit cet article où ils conseillaient le traitement par la belladone et l'atropine, ces auteurs ont eu l'occasion, comme ils me l'ont rapporté, de traiter avec succès des cas semblables par l'adrénaline.

Dans sa thèse fort documentée sur le *coryza spasmodique*, Lermoyez [79] montre l'effet très bienfaisant de l'adrénaline. Cette substance, sous forme d'évamine ou d'adrénaline pure, arrêta immédiatement à plusieurs reprises les crises de coryza chez une de ses malades. L'adrénaline eut de même chez cette malade, au contraire de ce qu'on voit habituellement avec cette substance, un effet préventif remarquable; elle était à l'abri de sa crise pour toute la journée, lorsqu'elle avait reçu le matin une injection d'adrénaline. Mais la sensation de malaise, les palpitations dont elle souffrait pendant une heure à la suite de l'injection, engageant l'auteur à ne réserver la médication qu'aux cas d'urgence. La dose employée n'a pas été indiquée.

II. — L'ADRENALINE DANS LES DYSPNEES PAROXYSTIQUES EN DEHORS DE L'ASTHME VRAI

Nous pouvons en étudier trois types.

1° ASTHME CARDIAQUE.

C'est ce que MM. Bezançon, de Jong et Jacquelin [17, 18] ont étudié, en 1921 et 1922, sous le nom de *dyspnée des cardio-rénaux*.

Ce sont, comme la crise d'asthme, des crises de dyspnée à début brusque, souvent nocturnes ; caractérisées par la diminution de l'indice respiratoire, la dyspnée étant surtout expiratoire. Les signes physiques sont ceux que présente l'asthmatique en crise (sibilants, ronflants, piaulants, sans râles humides). Mais, au contraire des asthmatiques, les malades sont en polypnée. Les crachats, muco-purulents, non ou peu albumineux, ont une flore de bronchite, sans éosinophiles. Ces malades sont des hypertendus, chlorurémiques. Ce sont souvent d'*anciens asthmatiques*, ayant une *épine pulmonaire importante* : puisque, comme il ressort bien de la thèse de Jacquelin [65 bis], il faut que les poumons d'un cardio-rénal aient été antérieurement lésés, pour qu'apparaissent chez lui les manifestations broncho-pulmonaires.

Voici le type clinique. Or, que fait l'adrénaline sur ces crises de dyspnée des cardio-rénaux ? Nous remarquerons sans commentaires (nous nous sommes fait une règle de n'aborder aucune discussion pathogénique dans ce chapitre), que *l'adrénaline soulage les crises d'asthme cardiaque d'une façon presque aussi*

constante que les crises d'asthme vrai. Et nous tirons plus tard de ce fait quelques déductions intéressantes pour la compréhension à la fois de la pathogénie de ces crises, et du mécanisme d'action de l'adrénaline dans les dyspnées.

A vrai dire (et ceci ne fera qu'apporter un appoint à notre opinion), le soulagement est moins complet, et les séquelles de la crise sont plus nombreuses que dans l'asthme : les signes bronchiques survivant le plus souvent à l'institution du traitement. Nous rapportons ici une observation typique d'asthme cardiaque ayant cédé à l'adrénaline; observation que M. M.-P. Weil a bien voulu nous communiquer, et qui remonte à 1921.

Elle a trait à un homme de 50 ans environ qui fut pris d'un incident infectieux aigu : laryngo-trachéite avec toux, surtout nocturne, enrouement, mauvaises nuits; sibilants diffus à l'auscultation. Après 5 à 6 jours de cet état, le malade est pris une nuit d'une crise de dyspnée assez marquée, d'une durée de 1 h. $\frac{1}{2}$ environ. Le lendemain, il peut retourner à son bureau, ne conservant qu'un peu d'enrouement et de dyspnée.

Le soir de ce premier jour, il fait un *dîner de famille abondant*. Et, au cours de la deuxième nuit, il fait une nouvelle crise de dyspnée, beaucoup plus violente que la première. Le Dr Weil, appelé en hâte, trouve le malade en pleine orthopnée. Mais la crise cesse spontanément presque dès son arrivée. Le jour se passe, comme la journée précédente, avec les mêmes manifestations trachéo-bronchiques. Mais dans

la troisième nuit, nouvelle crise de dyspnée paroxystique, d'une intensité infiniment plus grande que les précédentes. M. Weil examine alors les urines : elles contiennent de l'albumine en grande abondance. Il prend la tension artérielle : elle est à 24/12, alors que la tension habituelle du malade est normale. Il fait une saignée copieuse : l'urée sanguine est de 0,27 seulement. Cette saignée cause une amélioration incomplète, qui permet pourtant au malade de passer une fin de nuit plus calme.

Le lendemain matin, retourné de bonne heure auprès de son malade, M. Weil retrouve celui-ci en proie à une dyspnée inspiratoire et expiratoire avec polypnée, tellement intense qu'il songe à l'œdème du larynx; mais le Dr Dufourmentel, appelé, affirme l'absence de tout œdème laryngé. L'auscultation montre des sibilants diffus : c'est l'auscultation des jours précédents.

Alors, le Dr Weil fait une injection de 1 milligr. d'adrénaline. *La cessation des phénomènes dyspnéiques est immédiate.* Mais, 20 minutes plus tard, reprise de la dyspnée. Une nouvelle injection de 1 milligr. amène une sédation complète d'une durée de 3/4 d'heure environ. Et c'est ainsi qu'au cours des 3 à 4 jours suivants, 6 à 8 injections par 24 heures de 1 milligr. d'adrénaline sont successivement pratiquées, chaque injection étant suivie instantanément d'une période de quiétude parfaite. La morphine, ni même l'évartmine n'amènent de véritable sédation.

Puis, les crises s'espacent et s'atténuent progressi-

vement. Le retour à l'état de santé antérieur se fait en 5 à 6 jours. A noter la disparition de l'albuminurie dès les premières 24 heures, et le retour à une tension artérielle normale dans le même temps (albuminurie et hypertension n'ayant été constatées qu'une seule fois, au cours de la 2^e crise nocturne). Les sibilants et les ronflants survivront encore quelques jours aux phénomènes dyspnéiques.

2° ACCÈS PAROXYSTIQUES DES EMPHYSÉMATEUX.

Ce sont là encore des accès le plus souvent nocturnes; ils diffèrent de l'accès d'asthme par l'importance des signes physiques qui préexistent et survivent à la crise; par la persistance d'une dyspnée permanente plus ou moins marquée dans l'intervalle des crises paroxystiques; par le petit nombre des éosinophiles des crachats.

L'adrénaline est ici franchement favorable, comme le montre Mlle Miletzky dans sa thèse [92] : « Elle s'est montrée, dit-elle, dans ses conclusions, en parlant de l'évatmine, franchement utile contre la dyspnée de malades atteints de bronchite chronique avec emphyseme pulmonaire ». L'auteur a employé l'association adrénalino-hypophysaire, ce qui n'exclut en rien l'action favorable de l'adrénaline.

M. de Jong a actuellement dans son service une emphysémateuse typique, ancienne tuberculeuse, ayant des crises asthmatiformes immédiatement calmées par l'adrénaline.

3° DYSPNÉE PAROXYSTIQUE DES TUBERCULEUX.

Certains tuberculeux, dyspnéiques d'effort ou même dyspnéiques permanents, ont des crises paroxystiques fort pénibles. Chez quelques-uns (nous en avons une observation caractéristique), le paroxysme est provoqué par le repas; d'autres voient leur dyspnée s'exagérer sur le soir au point que, la nuit venue, ils ne peuvent dormir. Enfin, certains tuberculeux ayant des lésions peu étendues, ne suffisant pas par conséquent à motiver une dyspnée importante, se plaignent pourtant d'une gêne considérable de la respiration.

Nous avons constaté à plusieurs reprises dans ces cas l'action bienfaisante de l'adrénaline (v. les observ.). Mlle Miletzky (*loco citato*) avait signalé ce fait à propos d'un cas observé par elle. Et M. de Jong nous a dit avoir obtenu de nombreux succès avec l'adrénaline dans son service d'Ivry, chez des tuberculeux scléreux souffrant de dyspnée paroxystique, à l'exclusion des dyspnéiques permanents. Nous verrons en effet comment, chez ces malades à crise vespérale et nocturne, une injection d'adrénaline faite à l'approche de la nuit procure un repos qu'ils avaient perdu.

III. — L'ADRENALINE DANS LES DYSPNEES PERMANENTES

L'adrénaline ne semble avoir aucune action favorable dans les cas de dyspnée permanente où l'importance des lésions suffit à expliquer l'état dyspnéique.

Nous citerons en particulier un cas vu par MM. Bezançon et Chevalley [19]. Il s'agissait d'une symphyse pleurale bilatérale avec dyspnée intense. Toutes les thérapeutiques ayant été tentées, on essaie de l'adrénaline qui reste elle aussi impuissante. Donc : Action généralement admirable de l'adrénaline contre la dyspnée des asthmatiques vrais.

Action favorable, mais moins radicale, contre les autres dyspnées paroxystiques, ou les dyspnées hors de proportion avec les lésions.

Action nulle sur les dyspnées permanentes que les lésions suffisent à expliquer.

Si l'on remarque que dans l'asthme les lésions pulmonaires sont minimales; qu'elles sont beaucoup plus marquées dans les autres dyspnées paroxystiques (asthme cardiaque; emphysème; tuberculose); qu'elles sont, dans les dyspnées permanentes non soulagées par l'adrénaline, d'une importance telle que la dyspnée s'explique par leur étendue, on peut tout de suite, et sans entrer encore dans aucune discussion pathogénique, penser que l'adrénaline agit sur un élément surajouté aux lésions pulmonaires, élément commun à tous les dyspnéiques paroxystiques. Nous verrons plus tard quel peut être cet élément.

ETATS PATHOLOGIQUES AIGUS
SUR LESQUELS L'ADRENALINE A UNE ACTION
FAVORABLE, EN DEHORS DES DYS-PNEES

MIGRAINE. — Proposé par plusieurs auteurs dans ces dernières années, le traitement de la migraine par l'adrénaline est souvent d'un effet remarquable. Je n'en citerai qu'un exemple qui m'a été communiqué par le Prof^r Bezançon. C'est celui d'une jeune femme qu'il a eu l'occasion de soigner pour des migraines pré-menstruelles terribles, avec céphalée atroce, vomissements répétés, incapacité complète au travail pendant toute la durée de la crise. L'administration de 1/2 milligramme de chlorhydrate d'adrénaline en injections sous-cutanées (solution au millième), supprime immédiatement tous les symptômes de migraine. Mais les réactions pénibles signalées plus haut sont tellement marquées ici (angoisse, tremblement, palpitations), que la malade se refuse à continuer le traitement.

URTICAIRE. — La disparition immédiate d'une éruption d'urticaire à la suite d'une injection d'adrénaline a été constatée plusieurs fois. M. Bezançon d'une part, M. Mathieu-Pierre Weil de l'autre, m'ont dit avoir obtenu personnellement des guérisons instantanées par ce moyen.

ACCIDENTS ARSENOBENZOLIQUES. — L'action remarquable, aussi bien curative que préventive, de l'adré-

naline contre ces accidents, est bien connue aujourd'hui, et mise à profit couramment dans la pratique syphiligraphique.

CRISES ALGIQUES TABÉTIQUES. — Elles ont été rapidement améliorées par l'adrénaline administrée par voie veineuse à la dose de 1/2 à 1 milligr., renouvelable au bout de quelques heures, dilués dans 10 cmc. de sérum artificiel (Sicard et Lermoyez) [119].

Ces quelques constatations nous orientent encore vers la voie ouverte par les observations cliniques de l'action de l'adrénaline sur les dyspnées. L'adrénaline agissait, avons-nous dit, sur un élément commun à toutes les dyspnées paroxystiques. Or, ce même élément ne se retrouve-t-il pas encore dans ces sortes de crises paroxystiques que sont la migraine, la crise nitritoïde, les crises douloureuses tabétiques ?

C'est ce que nous montrera peut-être l'étude de l'action pharmacodynamique et physiologique de l'adrénaline, et l'étude à laquelle nous serons ensuite entraînés de la pathologie du système nerveux végétatif, et du choc.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. — ETUDE SUR L'ADRENALINE

a) APERÇU HISTORIQUE.

— L'existence d'une substance active dans les capsules surrénales fut soupçonnée déjà par Vulpian.

— Elle est étudiée peu après par Clacz, Arnold, Krukenberg.

— En 1879, en Italie, Pellicain montre la toxicité de cet extrait capsulaire.

— Puis, Oliver et Schäffer à Londres, Cybulsky et Szymonowicz, à Cracovie, en montrent l'action sur la tension artérielle.

— Langlois en 1897, Gottlieb, la même année, Borutan, Langley, Blum, Herter, Batelli, etc., étudient son mécanisme d'action et ses effets.

— Abel, Fraenkel, Furth, arrivent à extraire des capsules surrénales différents produits qu'ils dotent de noms divers.

— Mais en 1901, *Takamine*, de New-York, isole le

premier sous forme cristallisée la substance active des capsules surrénales. Il l'appelle adrénaline.

— Puis, plusieurs auteurs français ou étrangers croient découvrir dans ces glandes une substance hypotensive qu'ils situent dans la médullaire, tandis que la substance hypertensive serait contenue dans la corticale. La question est reprise en France par Abelous, Soulié, Tonjean. Ces auteurs montrent qu'il y a là une question de *quantité*, non de *qualité*, et qu'à titre égal, deux solutions d'extrait surrénal ont la même action.

b) TRAVAUX D'EXPÉRIMENTATION SUR L'ADRÉNALINE.

α Action toxique.

Les premières recherches expérimentales sur l'adrénaline, dans les années qui suivirent sa découverte, eurent trait surtout à son action toxique sur les animaux de laboratoire.

Bouchard et Claude 1902 [25], Lesage en 1904 [80], Meurice en 1905 [91], cherchent sur ces animaux la dose mortelle, et étudient le mécanisme de la mort à cette dose. Les résultats de ces auteurs sont concordants : la dose mortelle pour l'animal, à quelque espèce qu'il appartienne, est située entre $1/10^6$ et $2/10^6$ de milligramme par kilo, en injection intraveineuse. La mort qui survient à cette dose, précédée par des phénomènes nerveux (convulsions, parésie), est le fait de l'œdème pulmonaire constant, caractérisé pendant la vie par l'écume rosée rejetée par les narines, et

à l'autopsie par la distension des alvéoles pulmonaires remplies d'écume sanguinolente.

Cette question de toxicité n'a guère pour nous d'intérêt pratique, car les conditions d'expérience sur l'animal sont par trop éloignées des conditions dans lesquelles nous manions l'adrénaline. Les effets physiologiques obtenus chez l'animal par ces fortes doses introduites dans les veines ne peuvent guère être comparables à ceux des doses employées couramment chez l'homme. Une constatation intéressante peut être faite seulement au sujet de la sensibilité relative de l'homme et de l'animal à l'adrénaline, l'homme étant infiniment plus sensible. En effet, la dose de 0,05 milligr. intraveineuse est bien supportée par l'animal; elle serait mortelle pour l'homme normal, correspondant à 3 milligr. intraveineux chez un homme de 60 kilos. Or, chez l'homme, 1 milligr. *intramusculaire* détermine parfois des réactions violentes, ce qui ne correspond pourtant qu'à 0.016 milligr. par kilo.

6 Action sur la respiration.

La question de savoir si l'adrénaline a une action directe sur la respiration a pour nous un intérêt capital. Aussi allons-nous chercher à tirer des expériences des physiologistes quelques notions utilisables pour la compréhension de notre sujet.

— Nanjean, en 1904 [96], constate à forte dose une apnée précédée par de la polypnée. Il conclut à une *action directe inhibitrice de l'adrénaline sur le centre*

respiratoire, ce qui, à vrai dire, n'est pas une explication très satisfaisante pour l'esprit.

— Nous trouvons en 1911 des travaux de *Hallion* et *Nepper* sur les accidents d'œdème aigu du poumon produits par l'adrénaline [60]. Il semble qu'à l'hypertension pulmonaire doive s'ajouter, pour déterminer l'œdème pulmonaire, une action nocive directe de l'adrénaline sur les capillaires pulmonaires, et une déficience cardiaque.

En dehors de cet aperçu physiologique intéressant de l'œdème pulmonaire, nous retiendrons de ces travaux *qu'à forte dose, l'adrénaline est un hypertenseur pulmonaire*.

— Cette même idée ressort nettement cette fois des travaux de *Langlois* et *Desbouis* (1912) [72] sur la *vitesse de la circulation pulmonaire* sous l'influence de l'adrénaline. Ces auteurs constatent que, pour de *fortes doses* d'adrénaline injectées dans les veines, il y a une *augmentation considérable de la durée de la traversée pulmonaire* par suite de la *vaso-constriction* provoquée. Tandis qu'à *faible dose*, ils obtiennent une *vaso-dilatation* pulmonaire, ou une vaso-constriction extrêmement faible; de sorte qu'on n'a plus aucune modification de la vitesse du cours du sang.

Nous verrons plus tard l'intérêt que présentera pour nous la connaissance de cette notion : absence de vaso-constriction pulmonaire par des doses faibles d'adrénaline.

— *Garrelon*, *Langlois* et *Poy* travaillent, en 1912 et en 1913 [52, 53], le sujet de l'*apnée et de la polypnée*

adrénalinique. Apnée chez l'animal normal; accélération du rythme chez l'animal polyptérique. Nous ne pouvons, malgré leur intérêt physiologique, nous attarder à ces questions. De quelle lumière ces travaux éclaireront-ils pour nous le mécanisme de l'action respiratoire de l'adrénaline ? Le mécanisme de l'apnée reste obscur : les auteurs l'expliquent, comme Nanjean, par un réflexe d'inhibition produit sur le centre respiratoire par l'intermédiaire du vague. Mais la polypnée n'est-elle pas due à l'excitation du sympathique, accélérateur respiratoire, par l'adrénaline ?, ce qui expliquerait qu'elle soit plus marquée après la section du pneumogastrique, antagoniste du premier.

— En 1912 [103], *Plumier Clermont* constate, en étudiant par une méthode simple et ingénieuse les variations de débit de la veine pulmonaire sous l'influence de l'adrénaline ajoutée au liquide de circulation, l'action nettement vaso-constrictrice pulmonaire de cette substance (diminution importante du débit).

— Des expériences de *Cloetta et Anders*, faites en 1914 [36], sur le chat, à l'aide du pléthysmographe, il ressort pour nous que la *vaso-dilatation des capillaires coïncide avec la broncho-constriction*, les deux phénomènes étant provoqués par les mêmes substances (en l'espèce l'imido Roche). Nous savons que ce sont les substances excitantes du pneumogastrique, ce nerf étant pour le poumon broncho-constricteur et vasodilatateur.

En 1920 [62], en étudiant l'action de la médication adrénalino-hypophysaire dans l'asthme, *Hallion*

montre bien l'action respective de ces deux substances sur le poumon :

L'extrait hypophysaire est broncho-constricteur et décongestionnant (c'est-à-dire vaso-dilatateur);

L'adrénaline est broncho-dilatatrice et, à forte dose seulement, congestionnante (vaso-constrictive).

Nous reviendrons sur ce sujet intéressant à propos de l'emploi en clinique de l'adrénaline.

γ Action sur le sympathique.

— Or, *Hallion* a montré (1920) [61] que l'adrénaline est une substance *excitatrice du sympathique*. Seules, réagissent à l'adrénaline les fibres musculaires innervées par le sympathique. C'est seulement sur les organes innervés par le sympathique qu'agit l'adrénaline, et elle agit dans le même sens que lui. Comme lui, elle est donc vaso-constrictrice, broncho-dilatatrice. De plus, elle exercerait son action, non sur le tronc du nerf, mais sur le point myo-neural des Anglais, c'est-à-dire le point où le conducteur nerveux se termine dans la fibre musculaire.

Danielopolu (1923) [38] conclut de ses recherches sur l'action vasculaire de l'adrénaline à différentes doses que l'adrénaline est une *substance amphotrope à prédominance sympathique* :

à petite dose, elle n'excite que le vague;

à forte dose, elle n'excite que le sympathique.

Ceci est en désaccord avec l'opinion de la plupart des auteurs qui soutiennent l'action exclusivement sympathicotonique de l'adrénaline. D'autre part, l'ac-

tion vagotonique de l'adrénaline à petite dose serait en contradiction avec son efficacité dans la crise d'asthme qu'elle exagérerait comme vagotrope en augmentant le spasme bronchique, ce qui est contraire à la réalité des faits. Sans vouloir entrer dans une discussion à ce sujet, nous nous contentons de poser l'objection.

§ Action sur la tension artérielle.

Il y a peu de question plus controversée que celle de l'action de l'adrénaline sur la tension artérielle. Les uns en font un hypertenseur tellement puissant qu'ils redoutent de s'en servir chez les hypertendus et en font au contraire le médicament des hypotendus et des déficients cardiaques. Les autres nient son action sur la tension artérielle. D'autres enfin affirment l'action hypotensive de la drogue.

En réalité, en y regardant de près, on s'aperçoit que tous les partisans de l'hypertension adrénalinique ont expérimenté sur l'animal, à forte dose (Nanjean, Meurice) et *par voie veineuse*.

— *Carnot et Josserand* (1902) [28] ont précisément étudié l'influence de la voie de pénétration, pour l'action de l'adrénaline sur la tension artérielle. Et ils ont conclu de leurs recherches que :

le passage à travers le foie diminue l'action hypertensive;

le passage à travers le muscle la diminue beaucoup ou la supprime;

le passage à travers l'intestin et le foie, davantage encore.

Nous en pouvons déduire que l'adrénaline prise par la bouche, injectée dans le muscle, administrée par voie rectale, n'a pas d'action hypertensive manifeste.

— Les conclusions de *Gondal* sont les mêmes (1920) [58] pour les doses de 1 milligr., administrées chez l'homme.

Hypertension indéniable, rapide, élevé, éphémère, par voie veineuse, avec hypotension réactionnelle.

Aucune hypertension par voie buccale. Légère hypotension rare.

Action encore moins marquée par voie rectale.

Par voie sous-cutanée et intra-musculaire, hypertension dans un tiers des cas, mais beaucoup plus faible que par voie veineuse.

— Pour *Lesné*, la voie buccale est inoffensive, mais inactive. Le lapin supporte le double de la dose mortelle par voie buccale [82]. L'auteur montre aussi [82 bis] que l'adrénaline, dénuée de toxicité par voie buccale, a par voie rectale la même toxicité que par la peau. On peut donc penser aussi que la voie rectale reste active, et qu'elle pourrait être intéressante à utiliser, en particulier en cas d'asthme infantile.

— *Girou* (1921) [56] conclut de ses observations cliniques (après injection sous-cutanée de 1 milligr.) à :

- une hypotension nette de la Mx. dans 80 % des cas,
- avec retour à la normale au bout de 10 heures.
- avec hypotension beaucoup plus rare de la Mn.,
- avec retour au taux antérieur en 7 heures.

L'auteur rapporte une dizaine de travaux antérieurs sur l'hypotension par l'adrénaline, desquels il ressort que l'adrénaline serait hypotensive à dose faible.

Voici les notions que nous pouvons, en résumé, retenir de la revue de ces travaux physiologiques :

1) L'adrénaline est beaucoup plus toxique pour l'homme que pour l'animal. Alors qu'une dose de 0,05 milligr. par kilo est très bien supportée par celui-ci par voie veineuse, la dose de 0,016 milligr. par kilo cause souvent chez l'homme, même par voie hypodermique, des réactions violentes.

2) A forte dose, l'adrénaline est un vaso-constricteur pulmonaire.

A faible dose, elle est vaso-dilatatrice ou sans action vasculaire.

3) L'adrénaline est un excitant du sympathique. Elle est, comme lui :

vaso-constrictrice pulmonaire (à forte dose);

broncho-dilatatrice (à toutes les doses).

Nous verrons bientôt l'intérêt de cette notion dans l'étude de l'asthme.

4) Elle n'a d'action hypertensive que par voie veineuse, et à dose élevée. A dose faible, il semble même qu'elle soit souvent hypotensive. Les injections intramusculaires en particulier (Carnot) ne sont susceptibles de causer aucune hypertension artérielle.

Et si, après ces expérimentations sur l'animal, nous nous reportons aux observations faites sur l'homme par les cliniciens, nous voyons que les données recueil-

lies là-bas se vérifient ici admirablement. A vrai dire, nous sommes mal renseignés pour l'homme sur les effets des très fortes doses que les cliniciens n'abordent pas par voie veineuse. Et les seules tentatives de suicides par l'adrénaline que nous avons relevées ont été faites par la voie buccale, inoffensive : elles ont donc échoué.

Pour l'importance de la *voie de pénétration* sur l'effet hypertensif, nous avons eu déjà l'occasion de montrer combien concordent les expérimentations (Carnot et Josserand) et les observations cliniques. La voie employée en pratique est la voie hypodermique : sous-cutanée, plus facile; ou intramusculaire, plus indolore.

Nous rapporterons ici, en étudiant l'emploi de l'adrénaline en clinique, les opinions courantes sur la *question des doses* utiles.

— *Josué* proclame le danger de la voie veineuse et trachéale. Il invite à employer par voie hypodermique la dose de 1/2 à 1 milligr. en 24 heures [66]. Il reconnaît qu'à cette dose et par cette voie, de même que par la bouche, à la dose de 1 à 2 milligr., ou même davantage, le traitement peut être continué sans danger pendant une ou plusieurs années. La première opinion de cet auteur, que l'emploi longtemps prolongé est un danger pour l'appareil vasculaire (athérome), ne s'applique qu'aux injections intraveineuses.

— *Martinet* [90] se montre plus timoré. Sa formule ni trop, ni trop peu, ni trop longtemps, semble aujourd'hui bien absolue. *Ni trop* : ce serait n'atteindre à

peine un milligr., dose à ses yeux déjà dangereuse, et qu'il invite à administrer par la voie buccale, reconnue aujourd'hui inactive. Ni trop peu : 1/4 de milligr. serait la plupart du temps inactive, sauf chez des sujets anormalement sensibles. Nous verrons plus tard que cette opinion nous a semblé exagérée dans certains cas d'emploi de l'adrénaline. Ni trop longtemps : c'est-à-dire pas plus de 10 jours. Nous avons vu ce que l'expérience de Josué l'autorisa à dire, alors qu'il s'était lui-même autrefois opposé au traitement longtemps prolongé.

— *Léon Bernard*, après avoir critiqué la sévérité de *Martinet*, conclut lui-même à l'innocuité du traitement adrénaliné longtemps prolongé par voie sous-cutanée [8 bis].

Pour la *question des formes* sous lesquelles peut s'employer l'adrénaline, on peut en somme la résumer ainsi. L'emploi de l'*extrait surrénal total* a été préféré par certains auteurs, par exemple pour le traitement de fond de l'asthme. C'est ainsi que *Heckel* [63, 64] se sert dans l'asthme de *surrénine*, de préférence à l'adrénaline. Comme traitement de fond, il recommande le véhicule huileux, rendant l'action plus lente, mais plus durable. Il recommande la voie sous-cutanée, de préférence à la voie intra-musculaire, plus dangereuse à ses yeux en cas d'abcès.

L'emploi de l'*adrénaline* est préféré à celui de la *surrénine* par la plupart des auteurs, comme d'une activité beaucoup plus grande dans l'asthme (car nous laisserons ici de côté les indications de l'adrénaline dans les affections non dyspnéiques). Certains auteurs

recommandent une *dilution importante* pour éviter la douleur : Heckel emploie une dilution à 5 % de la solution de chlorhydrate d'adrénaline au millième dans le sérum physiologique.

L'*association d'autres substances* à l'adrénaline a été préférée par quelques-uns : soit adjonction d'un *opiacé*, soit l'adjonction de l'extrait hypophysaire. Et nous exposerons ici avec quelques détails les idées de Hallion sur ce point.

Expérimentant sur l'animal, Hallion étudie en 1920 l'effet sur le poumon de l'adrénaline d'une part, de l'hypophyse de l'autre. Employant pour ces expériences la méthode de Dixon et Brodie, il se propose d'étudier les variations de l'état circulatoire et les variations du calibre des bronches, sous l'influence de l'une et de l'autre substance. Il constate qu'à toutes les doses employées, l'adrénaline relâche les bronches; qu'à forte dose elle est vaso-constrictrice, congestionnante, ce qui rend l'action broncho-dilatatrice inefficace au point de vue du mécanisme de l'ampliation pulmonaire.

D'autre part, l'extrait hypophysaire est broncho-constricteur, bien qu'aux doses thérapeutiques, cette action soit peu appréciable. Il décongestionne le poumon par vaso-dilatation.

L'auteur conclut donc à la supériorité de l'association adrénalino-hypophysaire dans l'asthme, cette association agissant à la fois contre l'élément spasmodique et l'élément congestif associés dans l'asthme.

L'efficacité de cette association a été mise en valeur dans la thèse de Mlle Miletzky, en 1921.

Mais, de l'avis des cliniciens, l'emploi de l'adrénaline pure donne, dans l'ensemble, des résultats plutôt plus constants. Nous aurons à donner dans un autre chapitre notre idée sur ce sujet, et à montrer que peut-être ici la posologie aura un rôle au moins aussi efficace que l'adjonction de substances étrangères.

L'action excitatrice de l'adrénaline sur le sympathique se manifeste en clinique par les troubles mêmes qu'elle détermine, dans certains cas, chez les individus les plus sensibles. Nous verrons, en étudiant succinctement les fonctions du sympathique, que ce tremblement, cette sécheresse de la bouche, cette pâleur, cette tachycardie, de même que la glycosurie, sont des manifestations de l'hyperexcitation sympathique, ainsi que l'a bien montré Sigismond Bloch dans sa thèse [23]. Elle est prouvée aussi, cette action excitatrice, par l'influence de l'adrénaline sur le réflexe oculo-cardiaque et le réflexe solaire, ainsi que nous le verrons plus loin.

Enfin, quand nous aurons étudié le mécanisme de la crise d'asthme, nous verrons que le succès thérapeutique de l'adrénaline dans l'asthme est peut-être le plus bel argument en faveur de son action sympathicotonique.

Et ceci nous conduit précisément à l'étude que nous voulons faire des données actuelles sur l'asthme.

II. — L'EVOLUTION DES IDEES SUR LA PATHOGENIE DE L'ASTHME

Nous ne nous attarderons pas aux théories anciennes, dont la plus répandue et la plus longtemps admise fut la théorie de l'*obstruction des bronches*. Et nous passerons seulement en revue les idées qui nous servent encore à comprendre le mécanisme de l'asthme.

Dès la découverte des muscles de Reissessen, l'esprit des penseurs s'orienta vers l'idée d'un *spasme bronchique*.

En 1874, *Bierner*, de Zurich [21], fait sur « l'asthme bronchique » une leçon remarquable par la finesse d'observation qu'elle décèle. L'asthme, dit-il en substance, consiste en un spasme des muscles bronchiques. Ce fait est démontré par le *type respiratoire* et les *bruits de sténose*, et leur disparition immédiate par l'administration de chloral. L'auteur conclut donc de la disparition des râles après l'administration d'un antispasmodique, que c'étaient là des bruits de sténose bronchique, ce qui semble vérifié aujourd'hui (1).

Nous voyons plus loin : « La dyspnée expiratoire

(1) Il est bien curieux de rapprocher cette remarque d'une observation qui m'a été communiquée par M. de Jong. Chez une de ses malades, dont l'auscultation montre habituellement d'innombrables râles sonores et même muqueux, il suffit d'administrer un peu d'adrénaline pour déterminer la disparition instantanée de ces râles.

est caractéristique du rétrécissement des petits tuyaux, comme la dyspnée inspiratoire est caractéristique du rétrécissement des gros tuyaux... » Le croup et l'asthme laryngé sont des types de dyspnée inspiratoire. Quand il y a difficulté pour le poumon à se remplir d'air, l'inspiration est renforcée et prolongée. Quand il y a difficulté à se vider d'air, c'est l'expiration qui est renforcée et prolongée.

De même, l'auteur distingue un asthme sans signes de congestion pulmonaire et de catarrhe des bronches, et un asthme catarrhal.

Les physiologistes démontreront plus tard l'effet broncho-constricteur du pneumogastrique excité; les physio-pathologistes nous apporteront la notion d'hypertonie vagale dans l'asthme. Ils ne feront que mettre en valeur la justesse de ces observations cliniques et la clairvoyance de ces raisonnements.

Il me semble impossible d'aborder maintenant les théories pathogéniques modernes de l'asthme : théorie anaphylactique, théorie du choc, théorie vagotonique, sans faire préalablement un exposé succinct des idées sur l'anaphylaxie, le choc, le système vago-sympathique, et montrer ensuite les rapports étroits qui relient ces diverses conceptions.

ANAPHYLAXIE

Comme chacun le sait, la découverte de ce phénomène a été faite en 1901 par Charles Richet, dans les circonstances suivantes : c'était au cours de recherches expérimentales sur la dose toxique pour le chien d'extrait glyceriné des filaments de *Physalies*. Or, un chien extrêmement vigoureux,

le fameux Neptune, à qui sa mort a acquis une célébrité mondiale, avait reçu une première fois en injection intra-veineuse 1 centigramme de liquide glyciné sans avoir ressenti aucun trouble. *Vingt-deux jours plus tard*, l'animal étant en excellente santé, Richet lui injecte la même dose de 1 centigramme. Quelques secondes après l'injection, la bête est prise d'accidents graves: « Sa respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie, et il meurt en 25 minutes. » (RICHET, *Anaphylaxie*.)

De ce fait brutal : la mort brusque d'un chien sous l'influence d'une même dose de poison supportée sans aucun trouble vingt-deux jours plus tôt, l'observation et la perspicacité du savant savent découvrir l'énorme importance. Elles savent deviner une loi encore inconnue et pourtant fondamentale en biologie, et à côté de la notion d'immunité qui seule régissait les esprits dans ces sortes de phénomènes, introduire la notion féconde d'hypersensibilité. Un nom nouveau, heureusement choisi, est donné au phénomène nouvellement connu : c'est l'ANAPHYLAXIE.

Richet dégage dès lors les deux éléments fondamentaux du phénomène :

— l'*hypersensibilité* conférée à l'organisme par une première injection de poison;

— la période d'*incubation* nécessaire après l'injection pour l'établissement de cet état d'hypersensibilité.

Mais à ces faits il fallait donner une explication. Or, si une observation juste des faits reste indéfiniment juste et indiscutable, la théorie qu'inspire son interprétation est souvent beaucoup moins solide. Il en fut ainsi, et la théorie de l'anaphylaxie donnée par Richet, et, en apparence, très satisfaisante pour l'esprit, n'a plus guère aujourd'hui qu'un intérêt historique. C'est la *théorie chimique de l'anaphylaxie*. Pour Richet, par le contact de l'antigène et du sérum, se forme dans le sang une *toxogénine*. Cette élaboration demande une période d'incubation, variable avec chaque antigène, mais proportionnelle en tous cas à la quantité d'antigène injecté; comme s'il fallait que tout l'antigène ait

disparu du sérum pour que la toxogénine apparaisse. Alors si, par une deuxième injection, l'antigène vient, après cette période d'incubation, à être réintroduit dans le sérum, il forme au contact de la toxogénine, elle inoffensive, une *apotoxine* toxique. D'où le schéma :

1^{re} injection : sérum+antigène = toxogénine (inoffensive).

2^e injection : toxogénine+ antigène = apotoxine (toxique).

Nous passerons sous silence la théorie biologique des précipitines, pour arriver à la théorie plus récente de l'anaphylaxie : la théorie physique.

Théorie physique de l'anaphylaxie (Besredka, Wassermann, Bordet, Widal et ses élèves).

« Les phénomènes d'anaphylaxie et d'antianaphylaxie se réduisent aux actions de précipitation et d'absorption qui régissent les rapports des colloïdes entre eux. » (Besredka.)

Ce ne sont plus des réactions chimiques formant dans le sérum, avec deux corps inoffensifs, une *combinaison* toxique. Ce sont des *conflits* entre les éléments doués d'une certaine structure : entre les colloïdes. Et nous voici déjà amenés à la notion du choc. Nous n'avons plus besoin d'avoir affaire à un antigène toxique; nous n'avons même plus besoin qu'il soit de nature azotée; sa composition chimique n'importe pas au phénomène. Il faut qu'il ait les propriétés physiques des colloïdes.

Cette notion est précisée encore par la suite. Et nous trouvons exposé dans un article de Kopaczewski [68], de nouveaux arguments en faveur de la théorie physique de l'anaphylaxie :

1° Le phénomène de la floculation micellaire aurait été constaté à l'ultra-microscope. Le sérum (et seulement s'il s'agit d'un sérum capable de produire expérimentalement le choc), en contact avec des colloïdes déterminés, *change sa structure micellaire*; on constate une agglomération et une immobilisation des micelles. Ce phénomène n'a pas lieu en présence de facteurs antifloculants.

2° Après contact de ce sérum avec les colloïdes appropriés, il y a *intersion de la charge électrique* des globulines du sérum.

3° On constate une *diminution de la tension superficielle du sérum* des animaux ayant succombé au choc. Cette diminution de tension accompagne toujours les floculations micellaires.

4° La *filtration fait perdre* au sérum la propriété d'occasionner le choc.

Ces constatations posent donc l'hypothèse d'une floculation *micellaire dans le choc*. Et les auteurs de la théorie essaient d'appliquer au choc une thérapeutique appropriée. Ils luttent contre cette floculation :

— Soit en diminuant la tension superficielle du sérum (au moyen de savons, d'oléate de soude, de sels biliaires),

— Soit en augmentant la viscosité (carbonates alcalins, glycérine, certaines eaux minérales arriveront à ce but).

En se basant sur cette notion, les auteurs donnent de l'asphyxie dans le choc une explication peut-être un peu étrange : ce serait la floculation, par l'obstruction du réseau capillaire, qui provoquerait cette asphyxie. Mais comment expliquer alors la sédation des symptômes par le médicament du choc par excellence, l'adrénaline? Il nous semble plus plausible d'admettre que l'irritation produite sur l'appareil nerveux capillaire par les perturbations survenues à son contact, déterminerait une excitation du pneumogastrique, agent de choc et également agent de dyspnée (bronchoconstriction par irritation du pneumogastrique).

CHOC HÉMOCLASIQUE

C'est ainsi qu'insensiblement nous sommes passés de la notion d'anaphylaxie à la notion de choc. Car la théorie physique de l'anaphylaxie et la *théorie du choc hémoclasique de Widal* ne sont qu'une même chose.

— Le *choc protéique*, pour Widal, se produit quand un corps de nature colloïdale est introduit dans l'organisme.

Le *choc anaphylactique* se produit sur un organisme préparé par une première injection (ou ingestion dans l'anaphylaxie alimentaire) d'albumine hétérogène. La réinjection d'une dose minime de la substance suffit alors à déterminer le choc.

Les *symptômes cliniques* sont les mêmes dans les deux

cas; ce sont ceux de l'anaphylaxie : dyspnée, hypotension artérielle et collapsus, troubles gastro-intestinaux, phénomènes convulsifs.

Les *symptômes humoraux* constituent la crise hémoclasique de Widal; ils précèdent les manifestations cliniques. Ils sont faits de :

- Leucopénie avec inversion de la formule;
- Raréfaction des hémotoblastes;
- Troubles de la coagulation sanguine.

L'explication que donne Widal du mécanisme du phénomène en fait un phénomène physique : il se fait au contact du corps étranger une *dislocation du complexe hémolytique présent dans le sang humain normal* : complément, sensibilisatrice, antisensibilisatrice.

Cette perturbation humorale peut être produite par des agents variés : colloïdes, cristalloïdes, ou même agents extérieurs comme le froid [126]

— Bouché et Hustin donnent une explication physiologique du choc. Pour eux, le choc serait la « résultante du fonctionnement simultané et anarchique de tous les tissus qui se contractent ou sécrètent, sous l'action d'un seul et même excitant, l'antigène ». [26] Normalement, chacun des groupes de cellules ne réagit qu'à son excitant propre et reste indifférent à l'excitant propre de ses congénères (ainsi, la sécrétine est l'excitant propre du seul pancréas). Ici, anormalement, elles réagissent toutes au même excitant, pour lequel elles sont sensibilisées : l'antigène. Il n'y a donc plus, dans l'anaphylaxie, de différenciation de l'excitabilité cellulaire : *toutes les cellules réagissent à l'excitation de l'antigène* en accentuant leur fonctionnement normal. — Pourtant, tous les tissus ne se sensibilisent pas avec la même rapidité, ni au même degré : ainsi certains organes sont plus troublés par les phénomènes anaphylactiques.

L'antianaphylaxie à la Besredka s'expliquerait par l'inhibition qui suit l'hyperfonctionnement des tissus.

— Et voici la conception de de Waele [127] :

Pour lui, le facteur qui provoque tous les symptômes con-

nus du choc est l'action *thromboplastique* : « Toute substance, protéinique ou non, capable de se combiner avec un élément du sang, en *modifie l'équilibre colloïdal* et augmente la coagulabilité du sang ». Cette action thromboplastique détermine :

La leucopénie,
La chute de la tension artérielle,
L'accélération du pouls,
Les troubles respiratoires,

et est suivie d'une phase secondaire où la coagulation est diminuée, et durant laquelle l'organisme est doué d'une certaine immunité à l'égard d'un nouveau choc.

C'est présenter sous une autre forme une idée semblable. Mais ici, l'auteur va plus loin : mettant dans ces phénomènes thromboplastiques le point de départ du choc, il en fait le *primum movens* d'un véritable choc nerveux : les coagulations pariétales provoquées sur l'endothélium vasculaire, causent une parésie de ces parois et une vaso-dilatation; d'où chute de la T. A. générale et vaso-dilatation cérébrale, cause elle-même de paralysie du centre du vague.

Pourtant, il nous semble qu'il y a plutôt excitation que paralysie vagale dans le choc. On verra plus tard que l'idée d'une excitation directe, locale, du système nerveux capillaire nous paraît plus satisfaisante pour l'esprit et plus en rapport avec la réalité des faits.

VAGOTONIE

L'étude de la pathologie du système nerveux sympathique fut l'une des grandes préoccupations de ces dernières années. Nous n'avons pas l'ambition de faire ici un exposé complet de la question; nous voulons seulement rappeler de la façon la plus élémentaire les quelques notions indispensables à la compréhension de notre sujet. Nous n'avons pas, en particulier, l'intention d'entrer dans des détails anatomo-physiologiques qui dépasseraient notre compétence, et nous renvoyons pour l'étude de ce sujets aux nombreux ouvrages écrits sur la question, parmi lesquels je citerai celui de Guillaume, les travaux de Laignel-Lavastine, de Sicard, et la

thèse de Yovanovitchh [129], où l'on trouvera un exposé aussi clair que possible de la question.

Nous nous contenterons de rappeler qu'à côté du système nerveux cérébro-spinal qui innerve les organes de la vie de relation, est le système nerveux sympathique, qui a pour domaine les viscères, dont il commande le fonctionnement. De ses deux cordons ininterrompus placés de chaque côté de la colonne vertébrale, partent deux sortes de prolongements : les *rami-communicantes* qui l'unissent au système nerveux cérébro-spinal; des *nerfs périphériques* se dirigeant vers les organes viscéraux, après avoir passé par un organe de relai, petit centre local situé plus ou moins près du point d'origine : le *ganglion sympathique*. Le long de leur parcours ces nerfs sont reliés eux-mêmes par de nombreuses anastomoses aux nerfs du système rachidien, qu'ils accompagnent parfois dans leur trajet, de sorte que leurs connexions avec le système rachidien sont multiples.

Les études plus précises faites en ces dernières années, et en particulier par les auteurs anglais, ont montré que ce système nerveux *organo-végétatif*, comme on l'appelle aujourd'hui, présente, si on le suit de la partie supérieure à la partie inférieure du corps, trois portions, distinctes par leurs fonctions. La portion supérieure, ou système crânial, ayant pour appareil d'innervation le nerf vague ou pneumogastrique; la portion inférieure ou pelvienne, dont l'appareil d'innervation est le nerf pelvien, forment dans leur ensemble le système *parasympathique*. La portion moyenne ou thoracolombaire est le *sympathique* vrai; ces trois portions étant d'ailleurs unies les unes aux autres, et pénétrant dans leurs domaines réciproques. Or, il se trouve que le système *parasympathique* a, dans le domaine qu'il gouverne, un rôle *anabolique*, rôle d'épargne; il tend à réduire les dépenses organiques; tandis que le sympathique a un rôle *catabolique*, tendant à exagérer ces dépenses. C'est ainsi que l'excitation du sympathique peut causer de la glycosurie ou au moins de la glycémie par gaspillage des réserves hydrocarbonées. Or, ces deux systèmes antagonistes pénétrant, comme nous l'avons vu, dans des domaines communs, bien que leur origine appartienne à des régions différentes, il se trouve qu'ils

viennent innervier ensemble les mêmes organes, mais gouvernant l'un et l'autre au niveau de ceux-ci la fonction opposée : et c'est ainsi qu'est maintenu dans un heureux équilibre le fonctionnement de ces organes. Mais que l'un des systèmes antagonistes vienne à prévaloir sur l'autre, voici la fonction troublée et la santé compromise. Si l'hypo ou l'hypertonie de ce système l'atteint en son entier, le déséquilibre fonctionnel s'étendra à tous les organes innervés par lui, et les désordres seront profonds. Mais une cause locale peut troubler seulement le fonctionnement local de l'appareil nerveux; il remplira normalement sa tâche sur toutes les autres parties de son territoire. C'est ce que l'on appelle aujourd'hui les *syndrômes locaux* du sympathique.

C'est ainsi que pour la région cervicale : l'exophtalmie, la mydriase, la vaso-constriction de la tête et de la face, l'érection des poils de la tête sont le fait de l'excitation du sympathique; l'énophtalmie, le myosis, la vaso-dilatation du cou et de la tête, l'anhydrose sont la conséquence de l'hypo-sympathicotonie ou de l'excitation du parasympathique. C'est ainsi que la bradycardie est due à la prédominance du système vague sur son antagoniste; la tachycardie, à l'hypertonie du sympathique. C'est ainsi de même, et c'est un point spécialement intéressant pour nous, que la *broncho-constriction* est causée par l'*hypervagotonie*, la *broncho-dilatation* par l'*excitation sympathique*.

Mais le système neuro-végétatif ne gouverne pas seulement les fonctions viscérales spéciales : sécrétions et contractions. Il règle en quelque sorte la vie psychique et morale du sujet. Et si les fonctions physiologiques de l'être vivant influent sur la tonicité du système nerveux (hypervagotonie pendant le sommeil et la digestion), inversement, l'équilibre de ce système neuro-végétatif règle aussi l'équilibre de l'état psychique. Les anxieux, les émotifs sont des déséquilibrés du système neuro-végétatif.

Nous n'en finirions pas si nous voulions seulement énumérer les syndrômes pathologiques dépendant des troubles sympathiques. De nombreux auteurs se sont attachés à établir ces types pathologiques vago-sympathiques. Nous renvoyons entre autres aux descriptions de Eppinger et Hess

[46], Cheinisse [31], Guillaume, Harvier [59, 77], Roger [111], etc.

Et nous nous contenterons de résumer ainsi les différents groupes de syndrômes :

1) *Syndrômes électifs locaux* (hypertonie localisée à une région d'un seul des deux systèmes).

2) *Syndrômes électifs généraux* (hypertonie d'un système étendue à tout le territoire d'innervation).

3) *Syndrômes généraux totaux* ou neurotonies (hyperneurotonie ou hypertonie des deux systèmes; hyponeurotonie ou hypotonie totale).

Les *méthodes d'exploration* qui ont permis de mesurer ainsi la tonicité du système neuro-végétatif sont au nombre de deux :

1) La *méthode pharmacologique*, qui consiste à interroger le système végétatif à l'aide de substances connues à l'avance comme excitantes de tel ou tel système :

L'adrénaline, excitante du sympathique;

L'atropine, paralysante du pneumogastrique;

La pilocarpine ou l'ésérine, excitante du vague.

Si l'on injecte une dose faible de ces substances à un individu normal, les réactions produites doivent être peu marquées. Au contraire, l'individu qui, après une injection de 1 centigramme de pilocarpine, présentera des sueurs profuses, une salivation énorme, une bradycardie marquée, de l'angoisse; même parfois une crise d'angor ou une crise d'asthme, sera classé parmi les vagotoniques. Celui à qui un demi-milligramme de chlorhydrate d'adrénaline causera une accélération marquée du pouls, de la glycosurie, du tremblement, de la sécheresse de la bouche, de la mydriase, sera dit sympathicotonique, car son sympathique est particulièrement excitable.

Mais on sait maintenant, au contraire des premiers auteurs qui ont étudié la question (Eppinger et Hess), qu'un même individu peut être sensible également à deux substances ayant une action physiologique opposée; ou anormalement

indifférent à ces deux substances. C'est ce que l'on appelle l'hyper ou l'hyponeurotonie.

2) Une méthode plus récente d'exploration du système végétatif est la *recherche des réflexes végétatifs*.

Elle consiste à exciter l'un ou l'autre système antagoniste sur un point de son territoire et à enregistrer la réaction spéciale à cette excitation. Il existe toute une série de ces réflexes et on pourrait, somme toute, en créer à l'infini. Nous ne ferons porter notre étude que sur le plus anciennement connu de tous et le plus employé, le *réflexe oculo-cardiaque*, et sur un plus nouveau venu, le *réflexe solaire*.

Réflexe oculo-cardiaque.

Découvert en 1908 par Daguini et en 1909 par Ashner, de Vienne, ce réflexe consiste dans un ralentissement plus ou moins marqué du pouls causé par la compression oculaire.

Sa voie centripète serait représentée par le trijumeau, dont les terminaisons sont excitées au niveau de l'œil. Le centre du réflexe est situé au niveau du bulbe, au niveau où la racine inférieure du trijumeau est traversée par la racine du vague. La voie de retour est donc le vague (Barré et Crustem; elle pourrait être, pour certains auteurs, le sympathique (Ramon y Cajal, Petzetakis, Guillaume).

A l'état normal, il doit y avoir un ralentissement léger du pouls (6 à 10 pulsations en moyenne) dû à l'*excitation du vague*. Aboli dans un petit nombre de cas (par hyper-sympathicotonie ou hypovagotonie), il est plus souvent *exagéré* (hypervagotonie passagère ou permanente). Enfin, le réflexe peut se montrer *inversé*, avec une accélération du cœur.

Réflexe solaire.

Voici la définition qu'en donne Reboul-Lachaux dans sa thèse [107], à laquelle nous renvoyons pour les détails de technique : « Phénomène caractérisé par la diminution de l'amplitude de l'indice oscillométrique sous l'influence de la pression méthodique de la région épigastrique ».

C'est après 4 à 20 secondes que l'indice oscillatoire diminue

d'amplitude, pour revenir plus ou moins rapidement après la décompression à son indice antérieur.

Comme le réflexe oculo-cardiaque, le réflexe solaire peut être exagéré, absent ou inverse.

Ce réflexe *étudie le sympathique vrai*, comme le réflexe oculo-cardiaque étudie le parasympathique. Mais, à la différence du premier, c'est un réflexe pathologique, réflexe des déséquilibres du système neuro-végétatif. Il manque habituellement chez les sujets normaux en apparence. Mais s'il manque, l'adrénaline le fait apparaître en 15 à 30 minutes chez les normaux (Reboul-Lachaux).

Plusieurs auteurs, entre autres Claude, Tinel et Santenoise, ont étudié l'influence sur le réflexe oculo-cardiaque et sur le réflexe solaire de l'injection d'atropine, de pilocarpine, d'adrénaline, d'ésérine [35]. Les modifications de ces réflexes se sont faites dans le sens attendu, ce qui est en faveur de la valeur de ces réflexes. Nous verrons quelle utilisation a été faite de leur emploi dans la recherche de l'équilibre vago-sympathique des asthmatiques.

Nous avons dit un mot plus haut des *syndromes locaux* du sympathique. Or, il peut se faire que les réflexes interrogés ne renseignent pas sur l'état neurotonique de la région où siège son anomalie. C'est ainsi, à nos yeux, que, nous le verrons plus tard, le réflexe oculo-cardiaque peut être normal ou aboli chez des asthmatiques en état d'hypervagotonie locale (excitation du seul pneumogastrique pulmonaire), la réponse n'étant pas donnée par le pneumogastrique pulmonaire seul anormal. Nous reviendrons sur cette question. Nous voulions seulement faire soupçonner ici une difficulté et une cause d'erreur dans l'interprétation de ces réflexes.

Maintenant que nous avons bien présentes à la mémoire les notions indispensables sur l'anaphylaxie, le choc, le système vago-sympathique et ses méthodes d'exploration, nous allons tâcher de comprendre les rapports entre le choc et le système vago-sympathique.

Garreton, Tinel et Santenoise ont été frappés par les analogies entre les symptômes du choc et les manifestations de l'excitation vago-sympathique. La formule sanguine du choc

leur semble elle-même une simple manifestation d'excitation vaso-sympathique : la leucopénie n'était-elle pas due à la vaso-constriction consécutive à l'excitation du sympathique, les gros éléments du sang étant retenus avant leur arrivée dans les capillaires rétrécis? Tandis que l'hyperleucocytose pouvait s'expliquer par les réactions inverses [124].

En effet, expérimentant sur le chien, ces auteurs ont vu leurs prévisions confirmées : une injection d'atropine, substance paralysante du vague, empêche la production du choc peptonique; au contraire, la pilocarpine exagère les manifestations du choc.

Les auteurs remarquent qu'inversement le choc, facilité par la vagotonie, exagère momentanément celle-ci. Ils rapportent donc toutes les méthodes d'antianaphylaxie non spécifiques à une inhibition plus ou moins marquée du parasymphatique.

Et nous voici arrivés à une dernière conception de l'anaphylaxie : *les accidents anaphylactiques ne seraient que des manifestations d'hyperexcitabilité du système parasymphatique.*

Voyons maintenant comment ces différentes théories peuvent s'appliquer à la compréhension de la pathogénie de l'asthme.

ASTHME, ANAPHYLAXIE ET CHOC ANAPHYLACTIQUE.

—Langlois, en 1906, montre l'analogie entre les accidents anaphylactiques et les symptômes de l'asthme des foins.

—En 1910, *Billard*, de Clermont-Ferrand [22]), publie ses premiers travaux sur cette question dont il n'a cessé de poursuivre l'étude. L'un des premiers, il tente la désensibilisation des malades, soit par le sérum d'âne vacciné, soit, plus tard, par les eaux minérales

de Royat. Et on a vu comment l'action antianaphylactique de ces eaux est un argument en faveur de la théorie physique de l'anaphylaxie.

— *Richet* rapporte certaines crises d'asthme à l'anaphylaxie alimentaire.

— Enfin, dans le domaine expérimental, on a assimilé à une crise d'asthme les phénomènes respiratoires de l'anaphylaxie du cobaye. Le fait est intéressant; malheureusement, l'analogie n'est pas frappante, et de nouvelles expériences s'imposeraient à ce sujet. Le tableau de l'anaphylaxie du cobaye, tel que le trace Otto en 1906, ne ressemble en effet que de très loin à une crise d'asthme. Voici le passage traduit par Richet :

« Peu de temps après l'injection seconde, au plus quelques minutes après, les animaux commencent à s'agiter, à se ronger les pattes énergiquement, avec vivacité, et à se frotter le museau, comme s'il y avait aux pattes et au museau quelque excitation désagréable, pruritane ». Ceci pourrait à la rigueur être interprété comme l'*aura sensitive*, si souvent constatée comme prodrome de la crise d'asthme. « Ces démangeaisons ne durent en général que peu de temps; puis l'animal devient de plus en plus agité, il se promène dans sa cage en se couchant çà et là, jusqu'à ce qu'enfin, semblant tout à fait épuisé, il se couche pour ne plus se relever : s'il essaie de se mettre debout, il n'en a plus la force. Alors, le plus souvent, il vomit, avec émission d'urines et de matières fécales. Puis, il est pris d'attaques convulsives violentes qui le projettent de tous les côtés dans la cage. Mais parfois, les

convulsions manquent, et l'animal épuisé, comme paralysé, reste couché, sans force, sur le flanc, avec une accélération du rythme cardiaque et des mouvements respiratoires dyspnéiques. Souvent, les deux formes symptomatiques de l'intoxication coïncident, et l'état paralytique succède à l'état convulsif ». Il n'y a pas en somme autre chose là que la description des symptômes habituels de l'anaphylaxie : asthénie, troubles gastro-intestinaux, convulsions et paralysies sont les signes classiques de l'anaphylaxie. Quant aux mouvements dyspnéiques, leur description n'est pas assez précise pour nous renseigner sur leur caractère. Pourtant, une indication plus intéressante est donnée plus loin : « Quand la dose de sérum est forte, la plupart des animaux meurent en peu d'instant par une *paralysie respiratoire* ». Auer et Lewis ont interprété cette asphyxie du cobaye anaphylactisé comme une *contracture spasmodique des muscles lisses des petites bronches* (véritable mécanisme de l'asthme). Ils appuient leur opinion sur un argument fort intéressant : *les cobayes ayant reçu une forte dose d'atropine ne meurent pas d'anaphylaxie immédiate*. Richet conteste cette interprétation, mais ses objections sont aujourd'hui de nouveaux arguments en faveur de la thèse d'Auer et Lewis. Richet dit : « Auer et Lewis semblent se contredire, puisqu'ils admettent un abaissement de la pression artérielle qui va jusqu'à 10 millim. de mercure, phénomène difficilement compatible avec l'hypothèse d'une asphyxie pulmonaire par contraction des bronchioles ». Mais si nous pensons que le même phé-

nomène : excitation du pneumogastrique, peut donner à la fois cette hypotension par vaso-dilatation (le vague étant dilatateur vasculaire), et la contraction spasmodique des bronchioles, puisqu'il est en même temps broncho-constricteur, le phénomène s'explique parfaitement à notre esprit. Il serait à souhaiter que les physiologistes reprennent la question, et recherchent directement, au cours de l'anaphylaxie expérimentale du cobaye, la constriction des bronchioles pulmonaires.

— En faveur de la même hypothèse, *Schlecht* et *Schwenker*, en 1912, ont constaté chez le cobaye mort d'anaphylaxie, de l'éosinophilie sanguine et de l'éosinophilie locale au niveau des bronches et des cloisons intervalvéolaires (cités par MM. Bezançon et de Jong dans l'article « Asthme » du Nouveau Traité de Médecine). Ici encore, il y aurait un doute à éclaircir, car le cobaye est, à l'état normal, riche en éosinophiles (Bezançon et de Jong). Pourtant, si l'éosinophilie était nettement plus marquée au niveau des bronches que des autres organes, l'argument garderait une grande valeur.

— Mais, en 1914, *Widal* et ses élèves vont donner une preuve éclatante de l'origine anaphylactique de l'asthme.

Chacun connaît l'histoire de ce marchand de moutons qui, après avoir vécu des années bien portant au milieu de ses bêtes, tout à coup ne peut plus tolérer leur présence : une crise d'asthme le saisit à chaque fois qu'il les approche. Il doit désertier les foires; il

doit même, la vie lui devenant insupportable, abandonner son métier. Widal et ses élèves accompagnent donc un jour le malade à l'écurie aux moutons. Et là, de minute en minute, ils prélèvent du sang au patient. Ils constatent alors, au bout de quelques minutes, des troubles profonds de l'équilibre humoral : et ce sont les troubles mêmes du choc anaphylactique : une leucopénie marquée avec inversion de la formule sanguine, une raréfaction des hémato blasts, des troubles de la coagulabilité. Puis, alors que l'équilibre humoral était en voie de rétablissement, éclate une crise d'asthme typique. La preuve est faite : la crise d'asthme est l'aboutissant de la crise vasculo-sanguine ou *crise hémoclasique* qui, aux yeux de Widal, est l'essence même du choc.

Car tout de suite, l'auteur de la théorie du choc hémoclasique a compris dans un même phénomène choc anaphylactique et choc peptonique dont le mécanisme est le même (voir plus haut). Une foule d'auteurs, dans le monde entier, ont travaillé dans la même voie pour tirer de ces données les déductions théoriques et pratiques qu'elles comportent. C'est ainsi qu'en Amérique, Welker, en 1917, cherche par la méthode des cuti-réactions à découvrir la substance anaphylactisante pour laquelle chaque asthmatique est sensibilisé; puis, il tente d'appliquer une thérapeutique antianaphylactique appropriée à chaque cas : vaccination avec la substance protéique reconnue anaphylactisante (celle qui a donné une cuti-réaction positive). Nous n'avons pas à exposer ici la technique,

ies difficultés et les résultats de cette méthode intéressante, ce serait sortir de notre sujet. On trouvera une vue d'ensemble de ces travaux sur l'asthme anaphylactique, de leurs application, ainsi que leur bibliographie, dans la thèse de *Claude* (Nancy, 1922) [32].

ASTHME ET CHOC NERVEUX

Les phénomènes nerveux du choc ont été laissés dans l'ombre par l'école de Widal qui ne s'est attachée à étudier que la crise humorale, la crise vasculo-sanguine.

—*G. Sée* avait soupçonné autrefois cette part de l'appareil nerveux dans l'asthme qu'il appelait une *névrose pneumo-bulbaire*.

—L'importance des phénomènes nerveux et leur lien avec la crise humorale ont été sentis par de Waele en 1919 [127]. Cet auteur montre que dans la crise hémoclasique, l'action thromboplastique, fait primitif, retentit secondairement et indirectement sur le centre du vague par le mécanisme de la vaso-dilatation parésique des vaisseaux irrités par les coagulations pariétales. Mais, pour l'auteur, les manifestations pulmonaires du choc, dans la crise d'asthme, ne sont pas des manifestations d'ordre nerveux. Elles seraient secondaires à la congestion pulmonaire dus à l'augmentation de pression veineuse par affaiblissement cardiaque, et donc d'ordre mécanique. Il nie le broncho-spasme, qu'il trouve contradictoire avec la vaso-dilatation, ce qui ne nous apparaît plus aujourd'hui.

Nous savons en effet que broncho-spasme et vasodilatation dépendent de l'excitation du vague.

— Tout un groupe de physiologistes modernes (Garrelon, Santenoise, Tinel), mettent, nous l'avons vu, les phénomènes du choc — phénomènes humoraux comme manifestations cliniques, — sous la dépendance directe du système nerveux organo-végétatif : le choc hémoclasique et toutes les manifestations extérieures ne seraient qu'une crise d'hypervagotonie. Cette conception fut appliquée à l'interprétation de la crise d'asthme par un grand nombre de cliniciens, qui, à l'aide des réflexes sympathiques et en particulier du réflexe oculo-cardiaque, étudient l'état vagotonique chronique et paroxystique des asthmatiques.

Les notions acquises sur ce sujet par les chercheurs ont été clairement exposées dans la *thèse de Ferrand 1922* [47]. Pour cet auteur, les asthmatiques sont des hypervagotoniques (un seul réflexe oculo-cardiaque négatif sur 32 cas étudiés). *La crise d'asthme serait sous la dépendance d'une forte excitation du vague*, nerf sensible du poumon et qui commande la contraction des muscles de Reissessen, donc le spasme bronchique; cette hypervagotonie pouvant être momentanée ou préexister à l'apparition de la crise. Cette hypervagotonie peut être congénitale. Elle peut être acquise, et due à une irritation de nature mécanique ou toxique répétée, siégeant à l'une des régions du territoire du vague, le plus souvent le territoire broncho-pulmonaire. Le déclenchement des crises paroxystiques peut être déterminé par le choc hémoclasique, dans la plupart ou dans tous les cas.

Cette connaissance des deux facteurs agissant pour aboutir à la crise d'asthme dirige l'auteur vers une double thérapeutique : la thérapeutique antianaphylactique; et la thérapeutique nerveuse : belladone comme traitement de fond, adrénaline contre la crise.

— Heckel avait, en 1920, interprété l'asthme comme un trouble du système vago-sympathique, sans préciser le sens de ce trouble [47]. Mais la *croyance à l'hypervagotonie constante chez les asthmatiques* est partagée par la plupart des observateurs.

— Lian et Cathala [85] avaient déjà publié en 1920 les résultats de 21 observations, non d'asthmatiques vrais, mais d'emphysémateux bronchitiques à crises dyspnéiques nocturnes, et de 4 cas d'ictus laryngés chez des bronchitiques. Tous avaient un réflexe oculocardiaque exagéré. D'où les auteurs concluaient qu'à plus forte raison, l'asthme était un élément du syndrome vagotonique. Remarquons en passant l'intérêt de cette hypervagotonie constatée chez 21 emphysémateux à crises paroxystiques, pour la compréhension de la pathogénie des dyspnées paroxystiques.

— Galup, du Mont-Dore, nous apporte en 1923 des résultats un peu différents [50]. Il étudie 70 asthmatiques vrais, en période d'accalmie. Il mesure le ROC (nous demandons l'autorisation d'employer dorénavant cette abréviation admise aujourd'hui) à l'aide de l'oculo-compresseur. Il trouve le ROC perturbé dans 70 % des cas, moitié dans le sens vagotonique, moitié dans le sens sympathicotonique : donc 35 % de sympathicotonie. D'où il conclut à un *déséquilibre*

vago-sympathique chez les asthmatiques, plutôt qu'à l'hypervagotonie (1). L'auteur explique ce déséquilibre permanent par des irritations locales siégeant sur le trajet du système sympathique (appareil digestif, utéro-annexiel; trouble des sécrétions internes). Il explique les paroxysmes de déséquilibre déterminant les crises par le choc humoral; toutes notions parfaitement claires pour l'esprit. Mais l'explication fournie par l'auteur, de l'action bienfaisante de l'adrénaline dans les crises où le ROC est aboli, cas où l'atropine est impuissante, nous semble plus ingénieuse que convaincante. Pour expliquer cette action de l'adrénaline, l'auteur invoque la loi de de Cyon et Heindenhain ainsi formulée : La réaction à une cause provocatrice se fait en sens contraire à l'état dynamique de la cellule. Ainsi, l'adrénaline, excitant le sympathique hypertonique, produirait son inhibition. Mais comment admettre alors l'action utile de l'adrénaline dans les cas, tout de même incontestablement nombreux, d'hypervagotonie ? L'esprit se contenterait, me semble-t-il, avec moins d'effort, d'une explication plus simple autorisée aujourd'hui grâce à la notion d'*hypervagotonie locale*. Pour un même syndrome, même mécanisme : l'asthme, nous aimons mieux le croire, est dû dans tous les cas à une excitation du système vague pulmonaire. Si le ROC se fait dans le sens sympathique, c'est que cette hypertonie n'atteint pas le tronc

(1) Nous reviendrons plus tard sur ce sujet. Mais qu'il nous soit permis de signaler, en passant que l'emploi de l'oculo-compresseur nous a paru changer singulièrement les résultats dans la recherche du ROC.

du nerf, mais reste cantonnée à ses terminaisons pulmonaires. Or, plusieurs physiologistes nous l'ont montré, l'adrénaline agit directement sur les fibres sympathiques; il n'est donc pas étonnant qu'elle ait sur les terminaisons du sympathique une action assez énergique pour lutter contre l'excitation vague et produire la broncho-dilatation utile. Ce n'est pas d'ailleurs un fait nouveau que dans l'asthme (et cela tient peut-être à l'action moins immédiate de l'atropine sur le vague que celle de l'adrénaline sur le sympathique), l'atropine est moins active que l'adrénaline.

— Cette interprétation par l'*hypertonie terminale* des variations du ROC chez les asthmatiques est celle de *Castelneau*, du Mont-Dore (1923) [30]. Comme Galup, il constate l'inversion fréquente du ROC chez les asthmatiques, même au cours de la crise (lui aussi, remarquons-le, emploie l'appareil de Roubinovitch). Mais sa conclusion en est simplement que le ROC *n'indique pas forcément le tonus nerveux pulmonaire*.

Sergent, en 1922 [117], montre dans la crise d'asthme la succession de deux phases : la première, caractérisée par le spasme, serait une phase d'hypervagotonie; la deuxième, où se manifeste l'hypersécrétion, phase d'hypersympathicotonie.

NOTION DE L'ÉPINE RESPIRATOIRE.

Mais une autre notion nouvelle vient, dès 1920, écaler singulièrement notre conception du mécanisme de l'asthme : c'est la notion apportée par MM. Bezan-

çon et de Jong de « l'épine respiratoire » [10]. Il est bien curieux en effet que le même sujet fasse toujours la même manifestation locale de sa diathèse colloïdoclasique ou vagotonique, selon les conceptions. Mais la chose se conçoit fort bien, si l'on imagine au niveau de l'organe récidiviste une cause d'irritation locale chronique. Un polype du nez, un ganglion bronchique hypertrophié, une cicatrice scléreuse pulmonaire créent, par l'irritation qu'ils provoquent au niveau des terminaisons du vague, une sorte d'état d'excitation latente. L'excitation n'est habituellement pas suffisante pour déterminer des troubles fonctionnels apparents. Mais le nerf est hyperexcitable, et d'autant plus si, par surcroît, l'individu possède déjà à l'état natif un système vague hypertonique. Une cause surajoutée d'excitation légère provoquera la crise : cette cause déterminante sera le choc colloïdoclasique. Quant, à la suite du beau travail sur l'asthme [20] de MM. Bezançon et de Jong, nous arrivons à leur lumineuse synthèse, nous croyons avoir enfin pénétré les mystères de la pathogénie de l'asthme.

Donc, trois facteurs agissent de concert pour aboutir à l'accès d'asthme :

- 1) Le choc colloïdoclasique;
- 2) L'hyperexcitabilité vagale;
- 3) L'épine respiratoire.

L'importance de cette épine respiratoire peut être plus ou moins marquée. Légère, et presque insoupçonnée dans l'asthme dit essentiel, elle est prédominante parfois. MM. Bezançon, de Jong et Jacquelin [17, 18]

ont insisté, à propos de la dyspnée paroxystique des cardio-rénaux, sur l'importance ici de la sclérose pulmonaire, déterminant la localisation de la crise, et sur le rôle des petites infections saisonnières qui, ici comme dans l'asthme vrai (et sans doute à titre d'irritation locale surajoutée), sont l'occasion des crises de dyspnée. La brusquerie de ces crises fait penser à la possibilité d'un choc, dont les accidents sont localisés au poumon grâce à la lésion locale irritative.

L'importance de cette épine pulmonaire se retrouve encore dans l'*asthme tuberculeux* et dans l'*asthme traumatique*, bien étudiées par l'Ecole lyonnaise.

— Piéry (1906) [100] et, la même année, son élève, Mlle Epchtein [45] étudient cette forme d'asthme, qui ne diffère de l'asthme vrai que par l'existence d'une lésion tuberculeuse pleuro-pulmonaire (sclérose ou pleurite). « La cause efficiente de l'asthme tuberculeux proprement dit paraît résider dans les troubles fonctionnels (névrose) ou la lésion (névrite) du plexus pulmonaire (pneumogastrique ou sympathique). Ces altérations peuvent être primitives ou secondaires à une compression ou inflammation de voisinage, portant de préférence sur les extrémités périphériques des nerfs pulmonaires ». C'est l'idée exprimée en premier lieu par Dumarest [44].

— Plus tard, Daydé étudie l'asthme traumatique. Il arrive à *reproduire expérimentalement les symptômes de l'asthme* par l'excitation après section du pneumogastrique, soit de son bout périphérique, soit de son bout central, ce qui, semble-t-il, montre la possibilité

d'une excitation centrale comme d'une excitation in situ pour déterminer la crise d'asthme. La simple section du nerf détermine des symptômes très différents de ceux de l'asthme. D'où l'auteur conclut à la nécessité d'une lésion irritative du pneumogastrique pour produire l'asthme. Cette expérience vient illustrer d'une façon très démonstrative la conception de l'épine respiratoire dans l'asthme.

CONCLUSIONS CRITIQUES DE L'ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ASTHME.

Plusieurs théories se sont, semble-t-il, succédées pour expliquer la pathogénie de l'asthme. Mais, en réfléchissant sur ces choses, l'on comprend qu'il n'y a pas là une succession, mais une collaboration de pensée. Ce n'est pas la fantaisie de la mode qui oublie ou dédaigne aujourd'hui ce qu'elle imposait hier : c'est la marche du progrès pour lequel s'ajoutent les uns au autres en se complétant, les efforts qui se succèdent.

L'anaphylaxie, le choc colloïdoclasique, ne suffisent pas à expliquer toute la crise d'asthme. La théorie humorale ne tient pas compte des phénomènes nerveux que sont, en somme, les manifestations extérieures du choc dans l'asthme : le spasme bronchique surtout doit être interprété aujourd'hui comme un effet de l'excitation du vague. — Mais, en retour, à ces phénomènes nerveux, il faut un point de départ : il faut un agent d'excitation pour déclencher la réaction

du vague hyperexcitable. Or, cet agent n'exerce pas son action instantanément, il lui faut un temps d'élaboration appréciable : le marchand de moutons n'a pas eu sa crise d'asthme en entrant dans l'écurie; il n'a même pas changé instantanément sa formule sanguine (ce qui serait déjà la manifestation de son choc nerveux pour Garrelon); il lui fallut plusieurs minutes pour réagir, d'abord par une crise sanguine, puis par une crise respiratoire, au contact des émanations de moutons. Cette élaboration indique bien le point de départ humoral : les humeurs préparent l'agent d'excitation qui déclenchera le choc nerveux. Et pour nous, la crise d'asthme est un *accident nerveux* déterminé par un *incident humoral*. Cet incident humoral étant un phénomène physiologique (nos humeurs sont vingt fois par jour le théâtre de ces conflits de colloïdes sans que nous ne nous en apercevions), il faut, pour qu'il déclenche le choc nerveux, un système vague hyperexcitable. Et, pour que les accidents se localisent à notre vague pulmonaire et causent la constriction de nos bronchioles, il faut que ce vague pulmonaire soit lui-même le siège d'une irritation permanente qui le rende plus sensible.

Mais comment l'incident humoral qu'est le choc hémoclasique produira-t-il l'excitation nerveuse ? Nous pouvons, grâce aux conceptions apportées par les écoles nouvelles, l'imaginer. L'irritation produite sur les parois vasculaires par les précipitations, floculations, ou autres modifications du milieu humoral selon les idées adoptées, serait la cause directe de cette

excitation qui serait à *point de départ vasculaire*.
C'est pourquoi la crise vasculo-sanguine précéderait,
ainsi que l'a constaté Widal, les manifestations exté-
rieures de la crise d'asthme.

TROISIEME PARTIE

OBSERVATIONS CLINIQUES

PREMIER PROJET D'OBSERVATION

Nous avions été fort intéressée par ce fait qu'avait remarqué souvent devant nous notre maître, le Prof^r Bezançon, que l'adrénaline agit surtout dans les cas d'asthme vrai, non encore intriqué (cas où l'épine respiratoire est presque nulle); qu'elle se montre moins nettement efficace quoiqu'encore active sur les crises paroxystiques de dyspnée en dehors de l'asthme ou dans les cas d'asthme intriqué (là où les lésions respiratoires sont plus marquées); et qu'enfin son action est pratiquement nulle sur les dyspnées permanentes, au moins dans les cas où l'importance des lésions pulmonaires suffit à expliquer l'asphyxie.

Je voulus donc tout d'abord vérifier ce fait en pratique en étudiant l'action clinique de l'adrénaline :

- 1° Dans l'asthme;
- 2° Dans les dyspnées paroxystiques non asthmaticques;
- 3° Dans les dyspnées permanentes.

DEUXIÈME PROJET D'OBSERVATION.

C'est donc que l'adrénaline, qui n'agit pas sur la lésion respiratoire, agit sur un facteur X surajouté, facteur dont l'importance se fait d'autant plus sentir que le facteur local : lésion anatomique, est moins marqué. Or, l'adrénaline agit merveilleusement dans l'asthme, accident de choc. Elle agit de même dans les autres accidents paroxystiques que sont tous les accidents de choc (migraine, crise nitritoïde, etc...), *C'est donc qu'elle agit sur le choc.* La chose a été déjà défendue. Et nous savons, par les travaux des physiologistes, que l'adrénaline est un excitant du sympathique, antagoniste du nerf vague. C'est donc par ce mécanisme qu'il empêcherait le choc, dû à l'excitation du vague.

Nous nous proposons donc de vérifier en clinique cette action :

1° *Action directe d'excitation sur le sympathique.*

(Influence de l'adrénaline sur la tension artérielle, le pouls, le réflexe solaire, les palpitations, la pupille, la salivation, le réflexe pilo-moteur et le dermatographisme, le tremblement, la glycosurie.)

TROISIÈME PROJET D'OBSERVATION.

Frappée par les réactions sympathicotoniques violentes constatées au cours de ces recherches, alors que nous employions l'adrénaline à la dose de 1 milligramme, frappée aussi dans un cas par la rapidité et la violence de la récurrence à cette dose, nous sommes

amenée, encouragée par les lectures des travaux physiologiques, à tenter l'emploi des doses faibles. A priori, ces doses faibles doivent avoir une action anti-dyspnéique plutôt supérieure à celle des doses fortes (broncho-dilatation sans congestion pulmonaire par vaso-constriction : Langlois et Desbouis, Hallion, etc.). Elle aurait les avantages de l'association adrénalino-hypophysaire (décongestionnante), en évitant l'effet broncho-constricteur défavorable de l'hypophyse : elle resterait franchement broncho-dilatatrice. Elle aurait sans doute à cette dose une action moins violente sur le sympathique général. Peut-être aussi éviterions-nous ainsi les récurrences, si elles sont dues à une réaction secondaire suivant une excitation trop brutale du système nerveux.

Nous nous proposâmes donc d'étudier en clinique :

L'action comparée des doses faibles et des doses fortes sur le *sympathique*.

L'action comparée des doses faibles et des doses fortes sur la *dyspnée*.

Les *récurrences* aux doses fortes.

Les *récurrences* aux doses faibles.

QUATRIÈME PROJET D'OBSERVATION.

Ces études nous serviraient en même temps à observer l'action détaillée de l'adrénaline sur la respiration dans les dyspnées.

Action sur le rythme : en cas de polypnée et en cas de bradypnée (il ne m'a pas été donné d'observer de bradypnées).

Action sur l'*amplitude* respiratoire.

Action sur les symptômes subjectifs.

CINQUIÈME PROJET D'OBSERVATION.

Nous avons pensé à observer aussi l'effet d'une cure prolongée et systématique à l'aide de doses faibles d'adrénaline dans les cas à crises paroxystiques journalières.

Il nous reste maintenant à exposer la technique dont nous nous sommes servie pour exécuter ces projets de travail. Mais il nous faut tout d'abord faire un pénible aveu. C'est que ces projets n'ont vu pour nous qu'une ébauche de réalisation. Au moment où nous avons fini d'organiser notre méthode de travail et où à peine nous avions pu la mettre en œuvre, des circonstances imprévues nous obligent à arrêter les recherches entreprises et à écrire cette thèse avec si peu d'éléments recueillis. Peut-être excusera-t-on un peu le petit nombre de nos observations, si l'on veut bien se représenter les obstacles que présente l'étude des dyspnées paroxytiques. Se trouver à rencontrer une crise, malgré une bonne volonté extrême, est d'une difficulté que seuls imaginent ceux qui l'ont éprouvée. Le malade en proie à des crises violentes dans son milieu habituel, les voit cesser dès l'entrée à l'hôpital. Ou bien, il est en état de crise à son entrée, mais vous n'êtes pas là, et lorsque vous avez pu être prévenu, le calme est rétabli. Vous avez un malade atteint de crises nocturnes; vous venez passer la nuit à l'hôpital

et le malade ne s'éveille pas. Un malade vous est signalé en ville ou même aux environs, en proie à des crises subintrantes. Le temps de vous y rendre, et il n'a jamais mieux respiré. Enfin, une autre excuse nous sera peut-être encore comptée. C'est l'obligation où nous avons été de terminer brusquement ce travail en plein mois d'octobre, alors que nous comptions encore sur plusieurs mois d'étude, et sur les mois d'hiver, plus féconds en crises de dyspnée. Nous allons donc exposer, en sachant combien leur petit nombre nuit à leur valeur démonstrative, le peu d'observations qu'il nous a été donné de faire.

TECHNIQUE.

Voici comment nous avons organisé l'ordre de nos recherches.

1° Après avoir fait un examen complet du malade, et l'avoir interrogé, en notant spécialement tous les antécédents héréditaires ou personnels d'asthme, de dyspnée et d'accidents dits de choc (urticaire, migraine, etc...), nous relevions les troubles présentés par ce malade dans la série des troubles vago-sympathiques.

Caractères généraux (Embonpoint, état de la peau, coloration de la face; pigmentations, règles chez la femme).

Etat des sécrétions (Gastriques : aérophagie, hyper ou hypochlorhydrie; intestinales; rhino-pharyngées; salivaires; lacrymales).

Phénomènes douloureux viscéraux; migraines.

Troubles vaso-moteurs (bouffées de chaleur, dermographisme, alternatives de rougeur et de pâleur, sueurs, refroidissement des extrémités).

Etat du sympathique oculaire (tonus du globe, largeur de la pupille, en ou exophtalmie, sécrétion lacrymale).

Réflexivité (sensibilité du réflexe rotulien; des réflexes pupillaires, du réflexe pharyngien. Tremblement des paupières, de la langue, des doigts).

Respiration (angoisse respiratoire à l'état normal; respiration suspireuse).

Circulation (arythmie respiratoire; éréthysme cardiaque; instabilité du pouls).

C'est ce que j'appelais : *Etat de l'équilibre vago-sympathique du sujet.*

2° Puis, après avoir, comme nous le verrons plus loin, noté un certain nombre de points à étudier avant et après l'injection (voir le tableau), nous faisons l'*injection* de chlorhydrate d'adrénaline en solution au millième, à la dose de 1 milligr. ou de 1/4 de milligr. selon les cas. En réalité, notre intention de répéter l'injection à doses différentes chez le même malade pour comparer l'effet de l'une et l'autre dose n'a pu être réalisée qu'une seule fois. Car, à partir du moment où nous avons pensé à faire cette comparaison, nous n'avons eu que des crises uniques, ou des malades pas assez résistants pour les exposer aux réac-

tions déterminées parfois par les plus fortes doses (tuberculeux avec mauvais état général).

Nous avons adopté la *voie intra-musculaire*. Heckel la rejette à cause du danger plus grand d'infection locale. Nous avouons n'avoir eu aucun ennui. Au contraire, cette voie étant absolument indolore, nous avons pu injecter ainsi la solution non diluée sans qu'aucun de nos malades n'ait ressenti la moindre gêne locale.

Il nous faut maintenant reproduire le tableau qui nous servait à étudier l'équilibre vago-sympathique du malade avant l'injection et à différents moments après celle-ci, afin de constater l'effet produit par l'adrénaline sur cet équilibre. Les petites croix montrent ceux des examens que nous devons faire à chaque moment indiqué.

*Etat de l'équilibre vago-sympathique
avant et après l'injection.*

	Avant l'injec- tion	Après 4'	5'	10'	15'	35'	1 h.	2 h.	3 h.
Θ.....	+		+			+			
TA.....	+	+		+		+	+	+	+
Pouls.....	+	+				+	+		+
ROC.....	+	+				+	+		
Palpitations extrasystoles	+								
Pupille...	+	+	+			+			
Salivation...	+								
R. pilo moteur...	+	+	+		+	+			
Dermographisme..	+	+	+		+	+			
Tremblement....	+								
Glycosurie...	+	3 h.	6 h.	9 h.	12 h.	/	/	/	

Nous faisons l'examen du sang (numération des globules blancs et formule) 4 fois : avant l'injection; 15', 1 h. 1/2 et 3 heures après celle-ci (à vrai dire, le délai de 3 heures n'a pas souvent pu être atteint. Nos premières recherches ne portaient d'ailleurs que sur 35 minutes, ce que nous avions reconnu insuffisant). On remarquera que nous prenions soin de prélever le sang avant la recherche du ROC, ou un long moment après cette recherche, sachant l'influence de la compression du globe oculaire sur la formule sanguine (action excitante sur le vague).

Enfin, nous notions dans un dernier tableau nos remarques au sujet de la respiration :

Nous notions le caractère de la dyspnée habituelle du malade; le caractère de sa dyspnée au moment de l'injection.

Puis, nous notions les modifications de *vitesse*, d'*amplitude*, du rapport entre l'inspiration et l'expiration; les modifications de l'état subjectif.

La tension artérielle fut prise à l'appareil de Vaquez, par la méthode auscultatoire.

Pour la recherche du ROC, nous avons toujours employé la compression digitale, ayant eu avant de commencer ce travail l'occasion d'observer des causes d'erreur plus fréquentes avec l'oculo-compresseur qu'avec cette méthode simple. Peut-être la vue de l'appareil détermine-t-il une émotion plus marquée que la simple compression à la main. En tous cas, le nombre des recherches faites avec l'appareil de Roubinovitch nous a toujours donné dans le service une

proportion de ROC abolis ou inversés beaucoup plus forte que la proportion notée habituellement.

Pour rechercher la glycosurie, nous administrons au sujet 100 gr. de glucose dissous dans un demi bol d'eau environ. Puis, nous cherchions le glucose par la liqueur de Fehling sur les urines émises toutes les 3 heures durant les 12 heures qui suivaient l'injection. Ces urines, conservées dans quatre verres différents, étaient préservées de la fermentation grâce à un peu de thymol. Mais, pensant que l'injection d'une assez grande quantité de liquide, juste avant l'injection, pourrait avoir une influence sur quelques-uns de nos résultats, et en particulier qu'elle pourrait modifier la tension artérielle, nous faisons une épreuve spéciale pour la glycosurie, généralement au lendemain de la première.

RESULTATS DES OBSERVATIONS

1° ACTION SUR LES DYSPNÉES, D'APRÈS LEUR CARACTÈRE CLINIQUE.

a) *Asthme vrai* : 1 cas.

OBSERVATION XIII. — Cas d'asthme remontant à un an, chez une malade n'ayant pas d'antécédents héréditaires d'asthme. Elle même n'a eu aucun accident de la série colloïdoclasique (urticaire, migraine, etc.). Elle aurait eu sa première série de crises il y a un an, à l'âge de 27 ans. A la suite d'une injection de sulfate d'atropine faite en Roumanie, les crises auraient cessé jusqu'à maintenant. Le fait que la malade, Russe, ignore presque complète-

ment la langue française rend l'interrogatoire impossible à pousser.

Depuis une dizaine de jours, il y aurait une crise à chaque nuit. Nous avons l'occasion de voir la malade la veille d'une crise et de saisir une de ses crises. L'auscultation montre de très nombreux râles sibilants et ronflants dans toute la poitrine, et une respiration un peu soufflante aux deux sommets. La respiration nasale est mauvaise. L'éosinophilie sanguine est de 8%. Eosinophilie des crachats.

L'injection de $\frac{1}{4}$ de milligr. d'adrénaline *arrête* chez cette malade *la crise en 5 minutes*.

b) *Dyspnées paroxystiques non asthmatiques* : 8 cas

(5 malades).

OBSERVATION VII. — Trois épreuves dans un même cas d'asthme cardiaque chez une anxieuse. *Deux succès* très nets : la malade en orthopnée depuis la veille au soir est complètement calmée par l'injection, une fois en une demi-heure (avec 1 milligramme), une fois en 10 minutes (avec $\frac{1}{4}$ de milligr.). Une autre tentative a été moins heureuse : la malade, en état d'insuffisance cardiaque, n'a pu être soulagée qu'après une saignée et l'administration d'ouabaïne.

A noter que, malgré la cessation des symptômes subjectifs telle que la malade s'endort, une polypnée relative persiste.

OBSERVATION X. — Un cas de dyspnée continue chez une bacillaire, émotive, dermatographique, dont l'étendue des lésions ne suffit pas à expliquer la gêne respiratoire. Sur ce fond de dyspnée permanente, se greffent des paroxysmes occasionnés par le repas. La dyspnée est marquée surtout après le repas du soir où elle augmente progressivement jusqu'à la nuit pour rendre le plus sou-

vent tout sommeil impossible. Ces crises nocturnes revêtent le caractère de véritables suffocations accompagnées d'une toux quinteuse fort pénible et accompagnées d'une exagération de l'expectoration. L'injection d'adrénaline à la dose de $\frac{1}{4}$ de milligr. est faite au début d'un paroxysme, dans l'après-midi. Une *amélioration* subjective nette avec légère diminution se fait sentir au bout de 5 minutes. L'amélioration est progressive et durable, si bien que, pour la première fois depuis plusieurs semaines, la malade peut dormir sans l'aide d'un hypnotique. Le traitement est renouvelé tous les soirs. La dyspnée diminue progressivement puis disparaît, sans amélioration des lésions pulmonaires.

OBSERVATION XI. — Un autre cas de dyspnée permanente avec paroxysme vespéral et nocturne quotidien, chez une tuberculeuse névropathe, anxieuse, migraineuse, ayant des bouffées de chaleur, de l'arythmie respiratoire, de l'instabilité du pouls, de l'hyperchlorhydrie.

Amélioration nette par l'adrénaline à la dose de $\frac{1}{4}$ de milligr. Ici, l'amélioration est moins durable; la dyspnée se reproduit chaque jour malgré le traitement continu qui même à la fin n'agit plus. On perd de vue la malade qui rentre chez elle. A noter l'aggravation des lésions pulmonaires ayant coïncidé avec l'arrêt de l'effet du traitement.

OBSERVATION XII. — Malade atteinte de broncho-pneumonie tuberculeuse greffée sur une tuberculose fibreuse remontant à trois ans. Cette malade est émotive, avec tendance à la neurasthénie; constipée habituelle; migraineuse. Elle se plaint de bouffées de chaleur, de sueurs, de refroidissement des extrémités. On remarque une légère exophtalmie avec tonus de l'œil augmenté; de l'éréthisme cardiaque.

Plusieurs années avant l'éclosion de la tuberculose pul-

monaire, la malade avait eu une pleurésie. Depuis cette maladie, et alors qu'elle n'avait aucun autre trouble fonctionnel, on note plusieurs crises de dyspnée nocturne d'une durée de quelques minutes. La mère de la malade aurait été asthmatique.

Actuellement, la dyspnée est permanente avec paroxysmes nocturnes. L'injection est malheureusement faite en dehors des paroxysmes, mais la malade étant polypnéique (38 respirations), avec battements des ailes du nez.

L'injection de $\frac{1}{4}$ de milligr. d'adrénaline est suivie d'une *amélioration* subjective débutant au bout de 5 minutes et très marquée au bout de 15 minutes, où la respiration est devenue facile, les battements des ailes du nez ayant disparu. Le nombre des respirations est encore à 31. L'amplitude respiratoire est accrue. L'amélioration persiste toute la journée. Une injection est faite chaque soir avec profit. Mais la gravité de l'état pulmonaire fait que la dyspnée permanente avec cyanose persiste; seuls, les paroxysmes sont atténués.

OBSERVATION XIV. — Tuberculose bilatérale à évolution lente, à prédominance fibreuse avec pourtant une spéléonque probable du sommet droit. La malade aurait fait une pleurésie assez bénigne il y a quatre ou cinq ans; mais l'évolution de la tuberculose pulmonaire a débuté il y a deux ans, à la suite d'une grossesse. La mère de la malade aurait été bronchitique avec des crises de dyspnée nocturne. La malade elle-même, dès son atteinte de pleurésie, commence à avoir des crises de dyspnée nocturne. Actuellement, c'est une dyspnée permanente avec polypnée marquée. Cette dyspnée augmente sur le soir jusqu'à l'orthopnée, empêchant presque tout sommeil.

Cette malade a des signes nombreux de déséquilibre vago-sympathique : un peu de sécheresse de la peau; un caractère, vif, émotif, irritable; de l'hyperchlorhydrie;

une constipation habituelle marquée; des bouffées de chaleur fréquentes; un léger dermographisme; une grande facilité à rougir et à pâlir; une sudation exagérée, même avant toute évolution tuberculeuse; un refroidissement marqué des pieds; un peu d'arythmie respiratoire.

L'injection de $\frac{1}{4}$ de milligr. d'adrénaline est faite au cours d'un paroxysme avec polypnée à 40. L'amélioration commence au bout de 5 minutes : la gêne respiratoire s'atténue, mais la polypnée est peu influencée (32 après trois heures). Le soulagement subjectif se marque progressivement et, tandis qu'à la même heure, la dyspnée croît ordinairement jusqu'à la nuit où elle est terrible, ce jour là, elle s'atténuera de plus en plus et la nuit est paisible.

Le traitement renouvelé chaque soir permet le repos des nuits.

c) *Dyspnée permanente sans paroxysme.*

1) OBSERVATION I. — Tuberculose pulmonaire bilatérale avec caverne. Aucun signe de déséquilibre vago-sympathique. Aucun antécédent asthmatique.

Dyspnée permanente avec grosse dyspnée d'effort; mais pas de crises paroxystiques qui ne soient dues à l'effort.

L'injection de 1 milligr. ne produit aucune action sur la dyspnée. Par contre, énorme réaction générale dont nous aurons à reparler ailleurs.

2) OBSERVATION II. — Tuberculose post-pleurale, hémoptoïque; bilatérale, assez étendue, à prédominance gauche.

La sécheresse de la peau, le dermographisme, les bouffées de chaleur, les alternatives de rougeur et de pâleur de la face accusent un certain déséquilibre vago-sympathique.

Dyspnée permanente avec polypnée.

L'injection de 1 milligr. n'apporte aucun soulagement

à la dyspnée; elle exagère la polypnée. Elle détermine une réaction générale assez violente.

3) OBSERVATION VIII. — Tuberculose unilatérale à forme broncho-pneumonique chez un jeune homme de 18 ans. Une peau sèche avec une tendance marquée à la pigmentation; une grande facilité à rougir et à pâlir; une exophtalmie légère peuvent être interprétés comme des signes de déséquilibre neuro-végétatif.

Polypnée marquée avec battements des ailes du nez. Mais le malade ne se plaint pas de sa dyspnée. Il y a un raccourcissement du temps de l'expiration, et les deux temps de la respiration sont égaux. La polypnée est à 60.

$\frac{1}{4}$ de milligr. d'adrénaline amène une réduction de la polypnée de 60 à 50; une augmentation marquée de l'amplitude respiratoire; un allongement de l'expiration. La respiration semble un peu moins embarrassée, moins bruyante. Mais le malade, qui ne se plaignait pas de sa dyspnée, n'accuse pas non plus de soulagement.

4) OBSERVATION IX. — Un cas d'asphyxie progressive pré-agonique chez une tuberculeuse n'est influencée en rien par l'adrénaline.

BILAN :

Sur 1 cas d'asthme vrai, nous avons 1 succès complet.

Sur 7 cas de dyspnées paroxystiques non asthmaticques : 1 échec et 6 succès moins francs que dans le cas d'asthme.

Sur 4 cas de dyspnée permanente sans paroxysme : 3 échecs et 1 amélioration légère.

2° ACTION CONTRE LE CHOC.

a) *Action excitatrice sur le sympathique.*

OBSERVATION I : injection de 1 milligr. (Tuberculose à dyspnée non paroxystique. Aucune amélioration de la dyspnée).

T. A. : s'élève de 9 à 11 (Nous ne ferons pas entrer en ligne de compte la minima qui est presque toujours invariable).

Pouls : passe de 96 à 120.

Palpitations : absentes.

Pupille : légère mydriase.

Salivation : soif intense.

R. pilo-moteur et dermographisme : exagérés.

Tremblement : véritablement formidable. Quatre minutes après l'injection, ce tremblement apparaît au niveau des mains; presque aussitôt, il gagne les membres inférieurs pour se généraliser ensuite à tout le corps. C'est alors une trépidation si forte que le lit semble être secoué par une main vigoureuse. Les dents claquent. La malade est pâle. Elle se plaint d'une sensation de froid intense. La chair de poule apparaît dès que l'on met la peau à l'air. Les nausées sont fréquentes et fort pénibles. La soif est vive. Après une durée de 20 minutes environ, le tremblement cesse ainsi que les nausées. Mais la bouche reste sèche; la fatigue générale est très marquée; la malade semble épuisée. La température s'est élevée de 38°8 à 39°5. La lassitude persiste toute la journée, sans autre trouble. Mais la nuit suivante, vers 3 heures, un nouveau tremblement se déclare, semblable à celui auquel nous avons assisté; sa durée est de $\frac{1}{4}$ d'heure environ. Il est suivi de crampes douloureuses dans les mollets, et laisse la malade plus épuisée encore.

OBSERVATION II : injection de 1 milligr. (Tuberculose avec dyspnée permanente à paroxysmes. Légère amé-

lioration de la dyspnée, mais récursive intense au bout de 3 heures).

T. A. : monte de 10 $\frac{1}{2}$ à 14.

Pouls : passe de 100 à 108.

Palpitations : nulles.

Pupille : pas de changement.

Salivation : reste normale

R. pilo-moteur et dermatographie : pas d'exagération.

Tremblement : aucun.

OBSERVATION III : injection de 1 milligr. (Malade obèse, migraineuse, aménorrhéique, non dyspnéique).

T. A. : va de 15 à 19.

Pouls : de 84 à 120.

Palpitations : marquées.

Pupille : rétrécie (paradoxal).

Salivation : normale.

R. pilo-moteur et dermatographie : ne sont pas plus marqués.

Tremblement : assez marqué, généralisé à tout le corps.

OBSERVATION IV : injection de 1 milligr. (Maladie de Raynaud. Pas de dyspnée).

T. A. : de 14 $\frac{1}{2}$ à 15 $\frac{1}{2}$.

Pouls : de 82 à 86.

Palpitations : fortes.

Pupille : reste normale.

Salivation : normale.

R. pilo-moteur et dermatographie : non. Mais taches pourpres au niveau des mains.

Tremblement : non.

Glycosurie : non (mais n'a été cherchée que dans l'heure qui suivit l'injection, ce qui est fort insuffisant).

OBSERVATION V : 1 milligr. (Tuberculose à dyspnée permanente. Aucune amélioration).

T. A. : de 12 $\frac{1}{2}$ passe à 14 après un quart d'heure pour revenir à 12 $\frac{1}{2}$ au bout de 35 minutes.

Pouls : va de 112 à 144, puis à 140.

Palpitations : absentes.

Pupille : n'est pas changée.

Salivation : soif marquée.

R. pilo-moteur et dermatographe : rien.

Tremblement : non. Mais bouffées de chaleur, angoisse, pâleur extrême. Les malaises disparaissent en 10 minutes, mais la pâleur persiste.

OBSERVATION VI : 1 milligr. (Tuberculose fibreuse avec dyspnée permanente à paroxysmes nocturnes. Amélioration légère).

T. A. : va de 13 à 17, puis, 15, puis 16, puis 18 $\frac{1}{2}$.

Pouls : passe de 72 à 80, puis à 92.

Palpitations : marquées.

Pupille : rien de changé.

Salivation : normale.

R. pilo-moteur et dermatographe : léger.

Tremblement : rien.

Glycosurie : oui.

OBSERVATION VII : 1 milligr. (Asthme cardiaque. Amélioration sérieuse en une demi-heure).

T. A. et pouls : imprenables à cause de l'arythmie.

Palpitations : marquées.

Pupille : rien.

Salivation : normale.

Tremblement : non.

Glycosurie : oui.

Coliques et douleurs rachidiennes fort pénibles pendant toute la journée qui suit l'injection.

OBSERVATION VII' : $\frac{1}{4}$ milligr. (Même malade, en orthopnée .Sédation en 10 minutes).

Palpitations : quelques unes.

Pupille : normale.

Salivation : soit légère.

R. pilo-moteur et dermatographe : nettement plus marqués.

Tremblement : léger.

Glycosurie : non cherchée.

OBSERVATION VIII : $\frac{1}{4}$ de milligr. (Broncho-pneumonie tuberculeuse unilatérale. Polypnée avec battements des ailes du nez. Pas d'influence sur la dyspnée).

T. A. 11 $\frac{1}{2}$ à 11.

Pouls : 116 à 120.

Palpitations : non.

Pupille : normale.

Salivation : normale.

R. pilo-moteur et dermatographe : rien de changé.

Tremblement : non.

Glycosurie : oui.

OBSERVATION IX : La malade en étant à la période pré-agonique, seul l'examen du sang a pu être fait.

OBSERVATION X : $\frac{1}{4}$ de milligr. (Tuberculose avec paroxysmes de la dyspnée à la suite des repas et la nuit. Amélioration très grande).

T. A. : reste à 11 $\frac{1}{2}$.

Pouls : reste à 116.

Palpitations : absentes.

Pupille : légèrement agrandie.

Salivation : bonne.

R. pilo-moteur et dermatographe : exagérés.

Tremblement : non.

Glycosurie : n'apparaît pas.

OBSERVATION XI : $\frac{1}{4}$ de milligr. (Tuberculose à dyspnée paroxystique vespérale et nocturne. Amélioration sensible).

T. A. : monte de 10 à 11 en 5 minutes, pour revenir à 10 en $\frac{1}{4}$ d'heure.

Pouls : va de 140 à 120 puis 128.

Palpitations : non.

Pupille : rien de changé.

Salivation : reste normale.

R. pilo-moteur et dermatographie : très légèrement plus marqués.

Tremblement : non.

Glycosurie : non (mais la glucose a été presque entièrement vomi).

OBSERVATION XII : $\frac{1}{4}$ de millig. (Tuberculose à dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes. Améliorée).

T. A. : 13 à 12 $\frac{1}{2}$ (en $\frac{1}{4}$ d'heure), puis 14 (en 35 minutes).

Pouls : de 140 à 136.

Palpitations : non.

Pupille : légèrement rétrécie (paradoxal).

Salivation : non.

R. pilo-moteur et dermatographie : très légers.

Tremblement : non.

Glycosurie : non.

OBSERVATION XIII : $\frac{1}{4}$ milligr. (Crise d'asthme. Cessation de la crise en 5 minutes).

Aucune réaction de l'ordre sympathique.

OBSERVATION XIV : $\frac{1}{4}$ de milligr. (Dyspnée permanente avec paroxysme vespéral et nocturne. La crise paroxystique avorte grâce à l'adrénaline).

T. A. : 14 $\frac{1}{2}$ à 11 au bout de $\frac{1}{4}$ d'heure, puis 13 après 3 heures.

Pouls : 100 à 116.

Palpitations : non.

Pupille : rien d'anormal.

Salivation : normale.

R. pilo-moteur et dermographisme : légèrement plus marqués.

Tremblement : non.

Glycosurie : très légère et très passagère.

Nous pensions ajouter à nos épreuves pour la recherche de l'action de l'adrénaline sur le sympathique, l'étude du réflexe solaire, pour voir l'influence de l'adrénaline sur ce réflexe aux doses employées. Nous ne l'avons pas fait, ayant eu l'occasion de nous apercevoir du fait suivant : la simple recherche du réflexe, par l'excitation qu'elle exerce sur le plexus solaire, cause une excitation du sympathique. En effet, nous voulons un jour chercher le réflexe solaire chez un asthmatique à qui nous venions de trouver un ROC très nettement exagéré 17/12 (ralentissement de 20 pulsations à la minute). Après avoir cherché ce réflexe solaire, qui était négatif, nous avons l'idée de reprendre le ROC : il est cette fois inversé : 17/18, et il le reste pendant toute la matinée. Le lendemain matin, cherché dans les mêmes conditions, le ROC était trouvé exagéré au taux ordinaire. J'ai vérifié quelques jours plus tard ce fait chez une malade encore plus fortement vagotonique : le ROC avait été ramené à la normale par la recherche du réflexe solaire. On comprend donc que nous ayons renoncé à introduire cette cause d'erreur dans notre programme de travail.

Mais nous avons recherché spécialement sur quelques sujets l'influence, sur le réflexe solaire, de l'adrénaline injectée à la dose de 1/4 de milligr.. Le réflexe, négatif avant l'injection, est apparu, légèrement positif, dans plusieurs cas.

BILAN DE L'ACTION SUR LE SYMPATHIQUE :

Pour 7 injections de 1 milligr. d'adrénaline :

T. A. : élevée 6 fois (de 1 cm. à 5 cm. $\frac{1}{2}$).

Pouls : accéléré 5 fois.

Palpitations : 4 fois.

Mydriase : 1 fois.

Sécheresse de la bouche : 2 fois.

R. pilo-moteur : 3 fois.

Tremblement : 2 fois (dont un formidable).

Autres malaises : 2 fois.

Glycosurie : 2 fois (les deux fois où elle fut cherchée avec une bonne technique).

Pour 7 injections de $\frac{1}{4}$ de milligr. :

T. A. : élevée 1 fois de 1 cm. pendant 5 minutes seulement; abaissée 2 fois.

Pouls : accéléré 1 fois, légèrement.

Palpitations : 1 fois.

Mydriase : 1 fois.

Sécheresse de la bouche : 1 fois.

R. pilo-moteur : 5 fois, léger.

Tremblement : 1 fois.

Autres malaises : jamais.

Glycosurie : 2 fois (cherchée 5 fois).

Donc : pour 7 injections de 1 milligr. : 27 réactions.

Pour 7 injections de $\frac{1}{4}$ de milligr. : 13 réactions

fort atténuées (dont 5 réflexes pilo-moteurs exagérés, symptôme peu gênant).

b) ACTION INDIRECTE INHIBITRICE, SUR LE VAGUE.

Seulement 9 examens de sang ont été pratiqués. Il sera plus clair de présenter les résultats sous forme de tableau. Les deux nombres indiquent respectivement : le résultat de l'examen fait avant l'injection, et le résultat du dernier examen pratiqué. Lorsque la courbe n'a pas été régulière (seul cas de l'Observ. XII), un troisième chiffre indique le résultat intermédiaire.

α Examens de sang.

NUMÉRGES des observations	LEUCOCYTOSE	POLYNUCLÉOSE	EOSINOPHILIE
VII		72	0
		65 (après 30')	0
VII'	13.000	64	6
	8.200 (après 2 h.)	71	1
VIII	7.500	72	0
	8.200 (après 15')	87	0
IX	accident de pipette	80	0
	7.400	80 (après 10')	0
X	12.800 (après 1 h 20')	86	1
	12.500	84	0
XI	18.700 (après 2 h.)	63	3
	11.000	87	0
	40.000	88	0
XII	9.000 sueur froide après 3 h.	77 (sueur froide)	0
XIII	21.000	51	8
	13.000 (après 15')	69	8
XIV	13.000	71	2
	19.000 (après 3 h.)	91	0.25

Donc : sur 7 numérations (toutes faites après $\frac{1}{4}$ de milligrammes d'adrénaline) :

- 5 fois, hyperleucocytose après l'injection.
- 1 fois hypoleucocytose.
- 1 fois hyperleucocytose suivie d'hypoleucocytose, mais l'examen ayant été fait après une sueur froide.

Sur 9 formules sanguines :

- 5 cas de polynucléose après l'injection.
- 2 cas de mononucléose (dont un après sueur froide), un après 1 milligr. (Observ. VII).
- 2 cas où la formule n'est pas modifiée.

Dans 4 cas, il y avait présence d'éosinophiles :

- 3 fois, disparition de l'éosinophilie.
- 1 fois, elle se maintient, mais l'examen n'est fait que pendant un quart d'heure. Or, la disparition est progressive.

6 Action sur le R. O. C.

Pour 6 examens après injection de 1 milligr. :

- 4 fois le R. O. C. est modifié dans le sens sympathicotonique.
- 1 fois : d'abord réaction vagotonique, puis abolition (réaction sympathicotonique).
- 1 fois : retour au taux antérieur après exagération.

Sur 5 examens après $\frac{1}{4}$ de milligr.

- 2 fois, modification dans le sens sympathicotonique.
- 1 fois, abolition passagère, puis retour au taux antérieur.
- 1 fois exagéré, puis retour au taux antérieur.
- 1 fois franchement exagéré.

Conclusions sur l'action contre le vague :

α) Aux doses fortes, le ROC est toujours modifié dans le sens *sympathicotonique*.

Aux doses faibles, il est rarement modifié dans le sens *sympathique*. Il peut même être modifié dans le sens *vagotonique*, ou n'être pas influencé.

ε) Sur le sang, il semble qu'à dose faible (pas d'examen fait à doses fortes), la réaction se fasse habituellement vers l'*hyperleucocytose* avec *polynucléose* et *disparition des éosinophiles*.

Le ROC ne marche donc pas ici dans le même sens que les réactions sanguines.

3° ACTION COMPARÉE SUR LE SYMPATHIQUE
ET SUR LA DYSPNÉE AUX DIFFÉRENTES DOSES.

7 épreuves sont faites avec 1 milligr., dont 5 sur des dyspnéiques.

OBSERVATION I. — Réaction sympathique formidable.
Aucune amélioration de la
dyspnée (non paroxystique).

OBSERVATION II. — Elévation de la T. A. et accélération
du pouls sans troubles sub-
jectifs.

Légère amélioration (dyspnée avec
paroxysmes).

OBSERVATION III. — Action marquée sur T. A. Trem-
blement. Palpitations. Action
marquée sur le pouls.

Malade non dyspnéique.

OBSERVATION IV. — Elévation de T. A. Palpitations.

Exagération des troubles vasomoteurs.

Malade non dyspnéique.

OBSERVATION V. — Elévation légère de T. A. Tachycardie. Malaise marqué. Pâleur.

Aucune amélioration de la dyspnée (permanente).

OBSERVATION VI. — Elévation de T. A. Accélération du pouls. Palpitations. Exagération du dermatisme. Glycosurie.

Amélioration légère (dyspnée permanente à paroxysmes).

OBSERVATION VII. — Palpitations. Glycosurie. Coliques et douleurs rachidiennes.

Amélioration en une demi-heure (asthme cardiaque).

8 épreuves sont faites avec $\frac{1}{4}$ de milligr.

OBSERVATION VII'. — Palpitations légères. Un peu de sécheresse de la bouche.

Sédation complète de la crise en 10 min. (asthme cardiaque).

OBSERVATION VIII. — Glycosurie.

Pas d'influence sur la dyspnée (permanente sans paroxysmes).

OBSERVATION IX. — Pas de réaction générale.

Pas d'amélioration (asphyxie terminale).

OBSERVATION X. — Légère mydriase. Léger dermatisme.

Très grande amélioration (crises paroxystiques après les repas et la nuit).

OBSERVATION XI. — Pas de réaction générale.

Amélioration très sensible (paroxysmes vespéraux et nocturnes).

OBSERVATION XII. — Pas de réaction nette. Léger dermographisme.

Amélioration sensible (dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes).

OBSERVATION XIII. — Aucune réaction générale.
Cessation de la crise en 10 minutes (asthme).

OBSERVATION XIV. — Glycosurie très légère et très passagère.

Amélioration nette (dyspnée permanente avec paroxysmes vespéraux et nocturnes).

BILAN :

Sur 7 épreuves à 1 milligr. : 7 réactions générales.

Sur 8 épreuves à $\frac{1}{4}$ de milligr. : 3 réactions générales très légères, souvent sans aucun trouble subjectif.

Sur 5 épreuves à 1 milligr., chez des dyspnéiques :
2 échecs; 2 améliorations légères; 1 succès franc.

Sur 8 épreuves à $\frac{1}{4}$ de milligr., sur des dyspnéiques :
2 échecs (dyspnée permanente sans paroxysme).
6 succès nets.

RÉCIDIVES AUX DOSES FAIBLES ET AUX DOSES FORTES.

Sur 6 cas de dyspnée améliorée par $\frac{1}{4}$ de milligr. : Pas de récurrence de la crise.

Sur 3 cas de dyspnée améliorée par 1 milligr. : 1 récurrence.

Les récurrences semblent donc plus fréquentes avec les doses fortes.

4° ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LA RESPIRATION
DANS LES DYSPNÉES.

Nous indiquerons pour chaque cas les variations sur le rythme (R.); l'amplitude (ampl.); le rapport entre l'inspiration et l'expiration, dans les cas où il aura été noté; enfin sur les symptômes subjectifs (Subj.). A noter que tous nos malades étaient polypnéiques.

- I. — R. : accélération passagère, puis retour au-dessous du taux initial.
Subj. : 0.
- V. — R. : accéléré.
Subj. : 0.
- VI. — R. : accélération, puis retour au taux antérieur.
Ampl. : exagérée.
Subj. : amélioration.
- VII. — R. : légèrement accéléré.
Subj. : amélioration très grande.
- VII'. — R. : ralenti.
Subj. : sédation de la crise.
- VIII. — R. : ralenti.
Allongement de l'expiration.
Ampl. : exagérée.
Subj. : 0 (mais disparition des battements des ailes du nez).
- IX. — R. : pas de modifications.
Ampl. : exagérée.
Subj. : rien.
- X. — R. : ralenti.
Ampl. : exagérée.
Subj. : grosse amélioration.
- XI. — R. : ralenti.
Ampl. : exagérée (elle était inférieure à la normale).*

Subj. : amélioration.

XII. — R. : ralenti.

Ampl. : exagérée.

Subj. : amélioration.

XIII. — R. : pas de modification (22 respir.).

Ampl. : exagérée.

Subj. : cessation de la crise en 5 minutes. . .

XIV. — R. : ralenti.

Ampl. : exagérée.

Subj. : amélioration marquée.

BILAN :

4 cas d'accélération du rythme avec 2 échecs et 2 succès sur la dyspnée.

6 cas de ralentissement : avec 1 échec et 5 succès.

2 cas de non modification : 1 succès et 1 échec.

Donc : 1° *la sédation de la dyspnée sous l'influence de l'adrénaline coïncide le plus souvent avec un ralentissement du rythme chez les polypnéiques. Pourtant, elle peut coïncider avec le maintien de la polypnée ou même avec son exagération.*

2° Pour ce qui est des variations de l'ampliation thoracique, on peut dire en gros que le plus souvent l'adrénaline, qu'elle amène ou non la sédation de la dyspnée, *augmente cette ampliation.*

5° ESSAI DE TRAITEMENT CONTINU AUX FAIBLES DOSES

D'ADRENALINE.

Pour ce qui est de l'essai de cures prolongées à faibles doses, il a été tenté sur quatre malades tuberculeuses, souffrant de paroxysmes quotidiens, vespé-

raux et nocturnes, de leur dyspnée, ou de paroxysmes provoqués par la digestion.

Dans un cas (Observ. X), la dyspnée a diminué progressivement pour disparaître complètement en quelques semaines. La malade est encore dans le service : ni son état général, ni son état pulmonaire ne se sont améliorés; mais elle n'est plus dyspnéique, bien qu'elle ne reçoive plus d'adrénaline depuis plus de 3 mois.

Dans deux autres cas (Observ. XII et XIV), l'injection faite le soir a gardé son efficacité passagère, permettant le repos de la nuit sans éviter le retour des crises. A noter chez ces deux malades une dyspnée permanente marquée.

Dans un autre cas (Observ. XI), après avoir atténué la dyspnée pendant quelques semaines, l'adrénaline n'a plus eu d'effet marqué. A ce moment, d'ailleurs, l'état de la malade s'aggravait.

On peut dire seulement que l'espoir de guérir les dyspnéiques paroxystiques par une cure prolongée à l'adrénaline faite à petite dose est peut-être justifié, et nous nous proposons d'en tenter à nouveau l'essai dans l'avenir. On peut espérer atténuer ainsi l'hypertonie du nerf vague par une excitation répétée de son antagoniste. On peut penser aussi qu'en évitant les crises de dyspnée, qui sont autant d'occasions répétées d'irritation locale pour le nerf, on peut indirectement atténuer ainsi son état d'excitation.

CONCLUSIONS

I. — Les *dyspnéiques paroxystiques* ne sont pas tous des hypervagotoniques généraux. Mais ils sont habituellement des *déséquilibrés du système vago-sympathique* (5 cas sur 6 observations. Voir plus haut).

Dans la dyspnée paroxystique, on retrouve en partie les éléments constitutants de l'asthme : même terrain (déséquilibre vago-sympathique), même épine respiratoire, en général plus marqué que dans l'asthme vrai; mêmes occasions déclenchant la crise (froid, intoxication, etc..., produisant le choc).

L'adrénaline est d'une efficacité remarquable dans les cas d'asthme vrai, où l'épine respiratoire est peu marquée. Elle est encore franchement active, bien que son action y soit moins radicale, contre les crises de dyspnée paroxystique non asthmatiques où l'importance des lésions est plus grande. Elle se montre impuissante dans les cas de dyspnée permanente sans paroxysmes où l'étendue des lésions suffit à expliquer la dyspnée. C'est qu'elle agit sur l'élément commun à tous les paroxysmes (même non dyspnéiques) et ab-

sont dans les dyspnées permanentes à lésions graves :
l'hypertonie du nerf vague.

II. — C'est donc là le mécanisme de son action sur le choc :

a) *Elle agit directement sur le sympathique*, antagoniste du vague, en excitant ce sympathique, mais surtout à fortes doses :

Sur 7 examens faits après injection de 1 milligr. d'adrénaline, on compte 27 preuves d'excitation du sympathique.

Sur 7 examens faits après injection de 1/4 de milligr., on compte 13 preuves de cette excitation, parmi lesquelles 5 exagérations du dermatographisme, ce qui, à vrai dire, n'est pas un symptôme très gênant pour le malade. Les autres réactions sont d'ailleurs fort atténuées à cette dose.

b) *Elle agit aussi indirectement contre le vague*, agent de choc.

Première preuve : action sur le sang (examens faits après injection de 1/4 de milligramme).

L'hyperleucocytose est habituelle;

La polynucléose la suit parallèlement;

La disparition des éosinophies est la règle

Deuxième preuve : action sur le réflexe oculo-cardiaque.

Aux doses fortes (1 milligramme), la modification

se fait presque toujours dans le sens sympathicotonique;

Aux doses faibles (1/4 de mililgramme), il s'est montré seulement dans la moitié des cas modifié dans le sens sympathicotonique. Il peut à cette dose être respecté, ou même exagéré dans le sens vagotonique. Ici, la preuve est donc incomplète.

III. — Si l'on compare, d'une part, l'action de l'adrénaline sur le sympathique, à dose forte et à dose faible, et d'autre part son action sur la dyspnée à ces mêmes doses, on voit que :

A dose forte, les réactions sympathiques quelquefois violentes sont la règle; elles sont beaucoup plus rares et plus légères à dose faible;

Les cas d'amélioration des dyspnées sont beaucoup plus fréquents à dose faible qu'à dose forte.

Ainsi, la *sédation de la dyspnée* (c'est-à-dire l'action sur le sympathique local pulmonaire) *se produit à faible dose sans réaction générale* : au moins à l'état pathologique, le sympathique pulmonaire paraît sensible à des doses d'adrénaline qui ne touchent pas le sympathique en général.

Par conséquent, l'adrénaline serait efficace dans la dyspnée alors qu'elle ne produirait encore aucune réaction désagréable et à plus forte raison dange-reuse, ce qui est intéressant au point de vue pratique.

En particulier, l'action sur la tension artérielle à

dose faible de 1/4 de milligramme est presque toujours nulle; on constate même parfois à cette dose une hypotension légère. Donc, elle peut être employée sans crainte chez les hypertendus et les cardiaques (intérêt dans l'asthme cardiaque).

IV A *dose faible*, l'adrénaline n'a *jamais provoqué chez nos malades la récurrence de leurs crises*. Elle semble même plutôt atténuer la violence des crises suivantes (les observations portant sur 6 malades améliorés et un bien plus grand nombre d'injections, puisque plusieurs d'entre eux ont suivi un traitement continu.

A *dose forte*, sur 3 cas d'amélioration par l'adrénaline, nous avons vu *dans 1 cas une récurrence violente* survenir 3 heures après l'injection, la dyspnée étant plus marquée encore au cours de cette crise qu'elle ne l'avait jamais été.

V. — Pour l'action sur la *mécanique respiratoire*, on peut conclure :

La sédation de la dyspnée coïncide le plus souvent avec un ralentissement du rythme chez les polypnéiques (il ne nous a pas été donné d'observer de cas de bradypnée). Pourtant, elle peut coïncider avec le maintien de la polypnée, ou même avec son exagération.

Pour ce qui est de l'ampliation thoracique, on peut dire en gros que le plus souvent l'adrénaline, qu'elle

provoque on non la sédation de la dyspnée, *augmente cette ampliation.*

L'espoir de pouvoir améliorer d'une façon définitive les dyspnées paroxystiques par une cure prolongée et préventive d'adrénaline injectée quotidiennement à dose faible, semble avoir été justifié dans un cas.

Vu : Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
BEZANÇON.

Vu et PERMIS d'imprimer:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ARTHUS : Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin (Bull. Biol. 1903, 817).
- [2] ARTHUS et BOETON : Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé a et pour ce sérum (Bull. Biol. 1903, 1478).
- [3] ARTHUS : De l'anaphylaxie à l'immunité (Masson 1921).
- [4] AUSTONI : Etudio comparativo sugli effetti adré. e estratti di ipofisi sul sangue (Policlinico chirurgica, Roma XVII, 145).
- [5] ABÉLY (Paul) : Les terminaisons de la mélancolie (Th. Paris 1923).
- [6] BADUEL : Sopra l'azione dell'adrenalina e degli estratti di capsule surrenali Clinica medica italiana, Milano 1906, 483).
- [7] BÉAL : Anaphylaxie dans l'asthme (Th. Paris 1910).
- [8] BENSAUDE et HALLION : Médication adrenalino-hypophysaire dans l'asthme (Presse Médicale, 8 avril 1918) et (Bullet. gén. de thérapeut. août 1920).
- [8 bis] L. BERNARD : Posologie de l'adrénaline (Presse Méd. 1910, 140).
- [9] BERNIER (Maurice) : Hémoclasie digestive et tonus vago-sympathique (T. Paris 1923),

- [10] BERNSTEIN (Mlle) : Traitement des bronchites asthmatiques (T. Paris 1908-09).
- [11] BESREDKA : Anaphylaxie et antianaphylaxie (Mason 1917).
- [12] BEZANÇON et DE JONG : Eosinophilie des crachats asthmatiques (Presse Méd. 22 oct. 1910).
- [13] BEZANÇON et DE JONG : Asthme et sclérose pulmonaire. Asthme intriqué (Presse Méd. 8 déc. 1920).
- [14] BEZANÇON et MOREAU : L'éosinophilie dans les diathèses et les états anaphylactiques (Ann. de Méd. 1914-15, 85).
- [15] BEZANÇON et DE JONG : Asthme et sclérose pulmonaire (Presse Méd. 8 déc. 1920).
- [16] BEZANÇON et DE JONG : Trachéo-bronchite spasmodique (Paris Méd. 21 janv. 1922).
- [17] BEZANÇON, DE JONG et JACQUELIN : Dyspnée des cardio-rénaux ; l'asthme cardiaque (Presse Méd. 1921, n° 38).
- [18] BEZANÇON, DE JONG et JACQUELIN : Dyspnée des cardio-rénaux (Annales de Méd. mai 1922).
- [19] BEZANÇON et CHEVALLEY (Asphyxie progressive par symphyse pleurale (Soc. de la tuberculose, 1923, n° 2, 185).
- [20] BEZANÇON et DE JONG : Asthme (Traité Roger, Widal et Teissier, Fasc. XI, p. 274).
- [21] BIERMER : Asthme bronchique (Archives génér. de Médecine 1874).
- [22] BILLARD : Anaphyllaxie dans la fièvre des foins, urticaire et asthme (Gaz. des Hôp., 2 juin 1910).
- [23] BLOCH (Sigismond) : Epreuve de Goetsch (Th. Paris 1921).
- [24] BONNAMOUR : Variations de résistance du lapin à l'adrénaline (Soc. Bioll. 1909, 509).
- [25] BOUCHARD et CLAUDE : Recherches expérimenta-

- les sur l'adrénaline (C. Rendus de l'Acad. des Sc., 1^{er} déc. 1902, 928).
- [26] BOUCHÉ et HUSTIN : Chocs thérapeutiques contre chocs morbides (Masson 1922).
- [27] BOUCHÉ et HUSTIN : Le choc sérique léger chez l'homme (Presse Méd., 8 oct. 1921).
- [28] CARNOT et JOSSEMERAND : Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine selon les voies de pénétration (C. R. Soc. Biologie, 20 déc. 1902, 1471).
- [29] CARRARO : Studio comparativo sugli effetti delle iniezioni di estratto d'ipofisi e di ghiandola surrenale (Archivio per le scienze mediche, Torino 1909, 42).
- [30] CASTELNEAU : Asthme et réflexe oculo-cardiaque (Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, séance du 28 avril 1922).
- [31] CHEINISSE : La vagotonie (étude par l'adrénaline) (Sem. Méd. 1912, 20 nov.).
- [32] CLAUDE : Asthme et anaphylaxie (Th. Nancy 1922).
- [33] CLAUDE, Mlle BERNARD, R. PIÉDELIÈVRE : Contrib. à l'étude des troubles de l'équilibre endocrinien (Paris Méd., 11 sept. 1920).
- [34] CLAUDE, TINEL et SANTENOISE : Etude comparée du ROC et du RS (Soc. Biol., Paris, 25 nov. 1922).
- [35] CLAUDE, TINEL et SANTENOISE : Influence de quelques agents pharmacodynamiques sur le ROC et le RS (Soc. Biol., 23 déc. 1922).
- [36] CLOETTA et ANDERS : Lungenvasomoteren (Archiv. für experiment. Patholog., vol. 77 1914, 251).
- [37] DANIELOPOLU et DANULESCU : Extrasystoles provoquées par la compression oculaire (Soc. Biol., 18 mars 1913).

- [38] DANIELOPOLU : Les épreuves végétatives (Presse Méd., 25 juill. 1923).
- [39] DAYDÉ : Asthme d'origine pneumogastrique et surtout traumatique (Th. Lyon 1919).
- [40] DELATTRE : Asthme du nourrisson (Journ. des Sc. Méd. de Lille, 14 janv. 1923).
- [41] DROUET : Choc vasculo-sympathique (Journ. de Méd. de Paris, 10 déc. 1921, 639).
- [42] DROUET : Mécanisme des crises hémoclasiques et leur traitement préventif (Journ. de Méd. de Paris, 10 août 1921, 404).
- [43] DULAC : Réflexe oculo-cardiaque (Th. Paris 1918-19).
- [44] DUMAREST : Des névrites et névroses du pneumogastrique chez les tuberculeux et particulièrement dans l'asthme tuberculeux (Bull. méd., 20 janv. 1906, 53).
- [45] EPCHEIN (M^{II}) : L'asthme tuberculeux essentiel (Th. Lyon 1906).
- [46] EPPINGER et HESS : Pathologie du système nerveux de la vie végétative (Sem. Méd., 11 août 1919, 377).
- [47] FERRAND : L'hypertonie du pneumogastrique dans l'asthme (T. Paris 1921).
- [48] FIESSINGER : Réflexe oculo cardiaque (Journ des Praticiens, 16 mai 1914).
- [49] GALUP : Asthme et hémoclasie digestive (Presse Méd., 1^{er} fév. 1922, 93).
- [50] GALUP : Asthme et déséquilibre vago-sympathique (Presse Méd., 20 janv. 1923).
- [51] GALLERON, SANTENOISE, TINEL : Vago-sympathique (Presse Méd., 1923, n° 28).
- [52] GARRELON, LANGLOIS, POY : La polypnée thermique (Journ. Phys. et Path. génér., mai 1913).
- [53] GARRELON, LANGLOIS, POY : Pneumogastrique et polypnée (Soc. Biol., 8 mars 1913).

- [54] GARRELON : Apnée adrénalinique (Journ. de Phys. et Path. génér., 5 septembre 1912).
- [55] GAUTRELET : Réflexe oculo-cardiaque (Paris Méd., 1913).
- [56] GIROU : Adrénaline hypotensive (Paris Méd., 22 octobre et 10 décembre 1921).
- [57] GLEY : Quatre leçons sur les sécrétions internes (Baillière, 1920).
- [58] GONDAL : Action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant le mode d'administration (Thèse Paris, 1920).
- [59] GUILLAUME : Sympathique et systèmes associés (Masson, 1921).
- [60] HALLION et NEPPER : Recherches expér. sur les effets circulatoires et les accidents d'œdème aigu produits dans le poumon par l'adrénaline (Journ. Physiol. et Path. gén., nov. 1911, n° 6).
- [61] HALLION : A propos de l'adrénaline et de son lieu d'action (Rev. prat. de biol. appliquée, juillet-août 1920, 193).
- [62] HALLION : La médic. adrénalino-hypophysaire dans l'asthme et son interprétation physiologique (Rev. prat. de biol. appliquée, n° 8, septembre-octobre 1920).
- [63] HECKEL : Le médecin praticien devant l'asthmatique (J. méd. fr., 1920, n° 12, 507).
- [64] HECKEL : L'asthme, les asthmatiques et leur traitement (Journ. méd. fr., décembre 1920, 502).
- [65] HOUSSAY : Act. antagoniste de l'adrénaline et des extraits hypophysaires sur les bronches (Presse Méd., 7 octobre 1918, 513).
- [65 bis] JACQUELIN (André) : Les phénomènes pulmonaires chez les rénaux et les cardio-rénaux (Th. Paris, 1922).
- [66] JOSUÉ : L'emploi de l'adrénaline en thérapeutique (Presse Méd., 1910, 64).
- [67] KAPLAN : Med. New N. Y., 1905, 871.

- [68] KOPACZEWSKI : L'antianaphylaxie (Ann. de Méd., 1920, n° 4, 292).
- [69] LAIGNEL-LAVASTINE : Définition du Sympathique (Gaz. des Hôp., 24 juin 1913).
- [70] LAIGNEL-LAVASTINE : Topographie fonctionnelle du Sympathique (Arch. gén. de Méd., 1903, 2446).
- [71] LANGLOIS et GARRELON : Echanges respiratoires pendant la période d'hypertension due à l'adrénaline (Soc. biol., 26 fév. 1910).
- [72] LANGLOIS et DESBOUIS : Sur la vitesse de la circulation pulmonaire (Journ. Physiol. et Path. gen., t. XIV, n° 2, mars et 15 novembre 1912).
- [73] LAROCHE, RICHEL fils et SAINT-GIRONS : L'anaphylaxie alimentaire (Baillière, 1919).
- [74] LAUBRY et HARVIER : Quelques particularités du ROC (Arch. des Mal. du cœur, mai 1917, 209).
- [75] LAURENT (Marcel) : Variations de l'équilibre vago-sympathique (Thèse Paris, 1923).
- [76] LEMIERRE, L. KINDBERG, J. LÉVESQUE : Asthme et bronchite muco-membraneuse (Presse Médic., 14 juillet 1923).
- [77] LEREBoullet, HARVIER, GUILLAUME, CARRION : Sympathique et glandes endocrines (Coll. Sergent).
- [78] LERMOYEZ : Effets nocifs de l'adrénaline sur la muqueuse nasale (Ann. des Mal. du larynx, Paris, 1909, 289).
- [79] LERMOYEZ : Phénomènes de choc dans le coryza spasmodique (Th. Paris, 1920).
- [80] LESAGE : Recherches expérimentales sur l'adrénaline (Arch. de pharmacodynamie, 1904, 245).
- [81] LESIEUR, VERNET et PETZETAKIS : Glycosurie, albuminurie et polyurie provoquées par la compression oculaire (C. R. Soc. Méd. des Hôp., 20 mars 1914).
- [82] LESNÉ : Adrénaline en ingestion (Soc. biol., 1912, 398).

- [82 bis] LESNÉ et DREYFUS : L'adrénaline par voie rectale (La Clinique, 1913).
- [83] LESNÉ : Anaphylaxie alimentaire chez l'enfant (La Clinique, 1^{er} mai 1914, 274).
- [84] LESNÉ : L'adrénaline par voie buccale (Soc. Méd. Hôp., 1920, 800).
- [85] LIAN et CATHALA : Hypertonie du pneumogastrique dans l'asthme (Paris Méd. 1920, 10 juillet).
- [86] LIAN : L'asthme, syndrome d'hypervagotonie. Traitement de choix : la belladone (Presse Méd., 7 décembre 1921).
- [87] LÆPER et CODET : L'asthme traumatique (Progr. Méd., 1^{er} septembre 1917).
- [88] LOGRE et SANTENOISE : Action du gardénal, atropine, adrénaline, comme hypovagotoniques dans la psychose circulaire et intermittente (Congrès des aliénistes et neurologistes, Quimper, 2 août 1922).
- [89] MARFAN : L'asthme du nourrisson (Presse Méd., 17 juillet 1920).
- [90] MARTINET : A quelle dose prescrire l'adrénaline ? (Presse Méd., 1920, 100).
- [91] MEURICE : Action physiologique et effets thérapeutiques de l'adrénaline (Revue gén. des Sc. pures et appliquées, Paris, 1905, 1045).
- [92] MILETZKY (Elka) : Médication adrénalino-hypophysaire dans l'asthme pur et dans les affections dyspnéiques en dehors de l'asthme vrai (Thèse Paris, 1921).
- [93] MONÉGER : Emphysème et dyspnée (Thèse Paris, 1907-08).
- [94] MOSEHINI : Azione ipertensiva per via sottocutanea (Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1909, 509).
- [95] MOUGEOT : Le ROC en clinique (Arch. de méd. expér. et d'anat. path., n° 3, oct. 1916, p. 328).

- [96] NANJEAN : Etude expérimentale de l'adrénaline (Arch. de pharmacodynamie, 1904, 45).
- [97] OKOUNEFF : Quelques remarques sur certaines actions indirectes de l'adrénaline et sur l'idiosyncrasie pour l'adrénaline (Arch. intern. de laryngologie, Paris, 1906, 80).
- [98] PAGNIEZ : Nouvelles recherches sur l'asthme d'origine anaphylactique (Presse Méd., 21 juill. 1923, 643).
- [99] PETZETAKIS : Existence du réflexe oculo-respiratoire et oculo-vaso-moteur (Bull. Soc. biol., 27 janvier 1915).
- [100] PIÉRY : De l'asthme tuberculeux (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 13 février 1906).
- [101] PINTINELLI : Azione sulla meccanica respiratoria (Arch. per la scienze mediche 1913, 83).
- [102] PLUMIER-CLERMONT : Action sur les vaisseaux pulmonaires et vaso-moteurs pulmonaires (Acad. Roy. de Belgique, 1912, 596).
- [103] PLUMIER-CLERMONT : Adrénaline et circulation pulmonaire (Bull. Acad. Roy. de Belgique, Bruxelles, 1912, 746).
- [104] POY (Gabriel) : Apnée et polypnée adrénalinique (Thèse Paris, 1913).
- [105] RAMOND, CARRIÉ : Syndrome sympathique (Ann. Méd., 1919, t. VI, n° 1, 24).
- [106] REBOUL : De l'asthme tuberculeux (Th. Montpellier, 1904).
- [107] REBOUL-LACHAUX : Le réflexe solaire (Th. Paris, 1923).
- [108] RICHET : L'anaphylaxie (Alcan, 1914).
- [109] RICHET, GARRELON, SANTENOISE : Variations de l'équilibre vago-sympathique expliquant en partie au moins l'influence de certains facteurs comme le froid (Acad. des Sc., 28 janvier 1923).
- [110] ROGER : Le rôle des surrénales dans l'action du

- pneumogastrique sur le cœur (Journ. de Physiol. et Pathol. gén., t. XVII, 1917-18).
- [111] ROGER : La pathologie du système nerveux autonome (Revue de Méd., avril 1922).
- [112] ROUTHIER : Les données récentes sur les propriétés biologiques de l'adrénaline (Thèse Paris, 1918-19).
- [113] SAVINI : Type constitutionnel sympathique ou vaso-moteur (Progrès méd., 15 février 1913).
- [114] SÉGARD : Les médications nouvelles des asthmes (Journ. Méd. franç., déc. 1920).
- [115] SÉGARD : Asthme et asthmatiques; thérapeutique d'après l'étiologie (Bull. méd., 22 et 25 février 1922, 164).
- [116] Sem. Médicale, 1911, p. 84; 1911, p. 91; 1912, p. 544. — Adrénaline dans l'asthme.
- [117] SERGENT : Le mécanisme de la crise d'asthme (Journ. de Méd. et de Chir. prat., 25 oct. 1922, 735).
- [118] SICARD : Système sympathique et système autonome (Rev. méd. franç., oct. 1922, 267).
- [119] SICARD et LERMOYEZ : Crises algiques tabétiques hémoclasiques. Leur traitement par l'adrénaline (Soc. Méd. des Hôp., 18 mai 1922).
- [120] THOMAS (André) : Le réflexe pilo-moteur (Masson, 1921).
- [121] TIFFENEAU : Comparaison des diverses adrénalines et homologues (Ac. des Sc., Paris, 1915, 36).
- [122] TINEL : Rapports de l'hypervagotonie et de l'anxiété (Soc. de psychiatrie, 21 décembre 1922).
- [123] TINEL : Influence du choc sur l'équilibre vago-sympathique dans le choc sérique chez l'homme (Soc. de Psychiatrie, 21 décembre 1922).
- [124] TINEL et SANTENOISE : Vago-sympathique et choc anaphylactique (Journ. méd. franç., mars 1922).
- [124 bis] Cl. VINCENT et E. BERNARD : Troubles respira-

- toires dans l'encéphalite (Soc. Méd. des Hôp., 3 août 1922).
- [125] WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD : Auto-anaphylaxie. Hémoglobinurie paroxystique. Conception physique de l'anaphylaxie (Sem. Méd., n° 52, 24 décembre 1913, 613).
- [126] WIDAL, LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN : Phénomènes anaphylactiques dans l'asthme : la crise hémoclasique initiale (Presse Méd., 11 juillet 1914, n° 55).
- [127] H. DE WAELE : Sur l'intervention prépondérante du nerf vague dans les symptômes circulatoires et respiratoires du choc anaphylactique (Bull. de l'Acad. Roy. de Méd. de Belgique, IV^e série, t. XXIX, n° 3, 26 avril 1919).
- [128] WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ, BRISSAUD : Phénomènes du choc anaphylactique observés en clinique. Signification de l'hémoclasie (Presse Méd., 1920, n° 19, 181).
- [129] YOVANOVITCH : Troubles sympathiques chez les tuberculeux pulmonaires (Thèse Nancy, 1922).

